

Doktori Disszertáció

Apari Péter

2018

ELTE

Konceptuális biológiai kutatások a darwini medicina tárgyköréből

Szerző: Apari Péter

Az Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Karának

Biológia Doktori Iskolája

Az iskola vezetője: Dr. Erdei Anna, az MTA rendes tagja, egyetemi tanár

Elméleti és evolúcióbiológia program

Programvezető: Dr. Szathmáry Eörs, az MTA rendes tagja, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Müller Viktor, PhD, tudományos munkatárs

Növényrendszertani, Ökológiai és Elméleti Biológiai Tanszék

2018

Tartalomjegyzék

1. EGY ÚJ TUDOMÁNYTERÜLET: A DARWINI MEDICINA	3
1.1. FERTŐZŐ BETEGSÉGEK	3
1.2. GENETIKAI KONFLIKTUSOK EGÉSZSÉGI HATÁSAI	4
1.3. A RÁK	6
1.4. EVOLÚCIÓS PSZICHIÁTRIA	7
2. MÓDSZERTAN: KONCEPTUÁLIS BIOLÓGIA	9
3. EREDMÉNYEK	11
3.1. A SZEXUÁLISAN TERJEDŐ KÓROKOZÓK ADAPTÍV STERILIZÁCIÓS HIPOTÉZISE	11
3.1.1. HÁTTÉR: A SZEXUÁLISAN TERJEDŐ KÓROKOZÓK ÉS AZ INFERTILITÁS	11
3.1.2. A KÓROKOZÓ INDUKÁLT INFERTILITÁS ADAPTÍV HIPOTÉZISEINEK BIZONYÍTÉKAI	14
3.1.3. AZ ELMÉLET TOVÁBBI TESZTELHETŐSÉGE	18
3.1.4. AZ ELMÉLET GYAKORLATI JELENTŐSÉGE	20
3.2. A „MIKROBIOM-ZENDÜLÉS” HIPOTÉZISE	20
3.2.1. A „MIKROBIOM-ZENDÜLÉS” ÁLTALÁNOS HÁTTERE	21
3.2.2. A HIPOTÉZIS KIFEJTÉSE ÉS BIZONYÍTÉKAI	22
3.2.3. A HIPOTÉZIS PREDIKCIÓI	26
3.2.4. A HIPOTÉZIS TOVÁBBI KÖVETKEZMÉNYEI	27
3.3. A SZEPSZIS EVOLÚCIÓS LOGIKÁJA (MINT A „MIKROBIOM-ZENDÜLÉS” EGYIK SPECIÁLIS ESETE)	29
3.3.1. A SZEPSZIS, MINT „MIKROBIOM-ZENDÜLÉS” ÁLTALÁNOS JELLEMZÉSE	30
3.3.2. A SZEPSZIS, MINT „MIKROBIOM-ZENDÜLÉS” PREDIKCIÓI ÉS TESZTELHETŐSÉGE	34
3.3.3. AZ ELMÉLET KORLÁTAI	42
3.3.4. KITEKINTÉS	43
4. ÖSSZEFOGLALÁS	46
5. SUMMARY	47
6. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	48
7. IRODALOMJEGYZÉK	49

1. Egy új tudományterület: a darwini medicina

Az 1990-es évek elején az orvostudomány és az evolúcióbiológia szintéziséből egy új tudományterület, a darwini medicina született. Az alapítók, Randolph Nesse pszichiáter, és az evolúciós teória nagy öregje George C. Williams voltak (Nesse és Williams, 1995). A klasszikus orvosi megközelítés szerint a szakemberek a tünetek megszüntetésére koncentráltak, nem pedig az evolúciós okok feltárására, ezért az új perspektíva alapjaiban változtatta meg azt, ahogy az orvostudományról gondolkodunk. A darwini megközelítés újdonsága, hogy a betegségeket az adaptacionista program lencséjén keresztül vizsgálja, és ez egyebek mellett olyan felismerésekre vezetett, hogy bizonyos kellemetlen tünetek, melyeket korábban gyógyszeresen szüntettek meg, valójában a túlélést szolgálják. Tehát az egyik új következtetés az volt, hogy a gyógyulási folyamat és a jó közérzet nem járnak egymással kéz a kézben.

Ma már alakulóban van a XXI. század darwini orvoslása, amelyet sokan csak hamiltoni medicina néven emlegetnek, ami a szociobiológia vívmányait integrálja az orvostudományba (Crespi et al, 2014).

Az alábbiakban felsorolok néhány fontosabb területet, amelyre ez az új perspektíva nagy hatást gyakorolt, és mindezt fontos példákkal, kutatási eredményekkel fogom illusztrálni.

1.1. Fertőző betegségek

A ragályos kórok területét a darwini medicinán belül Paul W. Ewald alapozta meg, és tett jelentős konceptuális lépéseket a probléma megértésének irányába. Pályája elején az akut fertőzések evolúciós törvényszerűségeit kutatta, majd átfogó könyvével megalapozta a fertőző betegségek megértésének evolúciós hátterét (Ewald, 1994).

Korábban azt hitték az orvostudomány képviselői, hogy a fertőzések során megjelenő különböző tünetek csupán a betegség mellékhatásai. Ewald egy súlyos bélfertőzést elszenvedve elgondolkodott, hogy a hasmenés nem lehet-e a kórokozó eszköze arra, hogy egy újabb gazdatestbe juthasson át? A tüneteket két csoportra osztotta, az egyikbe a

kórokozó terjedését elősegítő, míg a másikba a patogének legyőzését, eltávolítását szolgáló szimptomák kerültek be. A továbbadódást például a köhögés, tüsszentés, hányás és hasmenés segítheti elő, de ugyanezek a tünetek, más kontextusban a kórokozó eltávolítását is szolgálhatják (Ewald, 1980).

További fontos eredménye a mobilitás és a virulencia közötti összefüggés felismerése volt. Eszerint, minél virulensebb egy patogén, annál magasabb a csíraszám, de annál inkább blokkolja a gazdaszervezet mozgását, rontva ezzel a saját átadódásának esélyét. Ennek elsősorban a közvetlen átvittel terjedő kórokozók esetében van jelentősége, ilyen például a közönséges nátha. A vektoriális átvitel esetén azonban a mozgásképeség hiánya nem okoz problémát az átvitelben, így magasabb virulencia realizálódik (Ewald, 1994).

A harmadik nagy terület, amivel foglalkozott, a krónikus fertőzések kérdésköre volt, és a gyomorfekély, illetve a méhnyakrák patogén eredetének feltárását extrapolálva kijelentette, hogy a nagy civilizációs betegségek 90%-ban fertőzés eredetűek (Ewald, 2000). További fontos probléma, amely a fenti témakörhöz kapcsolódik, a gyógyszerrezisztencia kérdése. Az antibiotikumok túlhasználata vezetett oda, hogy manapság már a korábban könnyen gyógyítható fertőzések ismét veszélyessé váltak. Kétféle módszer létezik a patogének eliminálására, ebből az egyik a profilaxis, a másik a vakcinálás. Az evolúciós érvelés értelmében a vakcináció sokkal hatékonyabb a patogének közvetlen pusztításánál, szaporodásuk gátlásánál, mivel eme stratégia ellen a kórokozónak sokkal nehezebb rezisztenciát kialakítani (Kennedy és Read, 2017).

1.2. Genetikai konfliktusok egészségi hatásai

A modern evolúcióbiológia génközpontú megközelítése óta tudjuk, hogy bizonyos kapcsoltsági csoportok (azonos érdekű genetikai elemek) intra-, és intergenomiális konfliktusban állhatnak egymással (Dawkins, 1982).

Ennek természetesen komoly egészségügyi vonatkozásai is lehetnek, ilyen például a szülő-utód konfliktus szociobiológiai elméletének alkalmazása a humán terhességre (Haig, 1993). Ez a teória kimondja, hogy mivel a magzat önmagával 100%-os rokonsági fokon áll, míg

testvéreivel és szüleivel mindössze 50%-ban hordoz közös géneket, ezért számára az optimális stratégia az önzés (Trivers, 1974). Ez azt jelenti, hogy a magzat és az anya bizonyos aspektusok tekintetében egymással evolúciós fegyverkezési versenyben állnak, és ez súlyos betegségek kialakulásához vezethet. Az egyik ilyen feltételezett kór a terhességi cukorbetegség. A cukor rendkívül értékes energiaforrás, amelynek megszerzésért, és megtartásáért ádáz küzdelem folyik anya és magzata között. Az előbbi érdeke, hogy a forrásokat egyenlő arányban ossza meg a születendő utódai között, míg az utóbbi érdeke, hogy minél többet szerezzen meg belőle, a testvérei rovására. Ebben egy kulcshormon, a humán placentális laktogén játssza a legfőbb szerepet (Haig, 1993). A hatása ennek a molekulának az, hogy növeli az anya inzulinrezisztenciáját, ezáltal rontja a cukrok felszívódását, és magasan tartja az anyai vércukorszintet. Ez a magzat számára adaptív stratégia, hiszen a méhlepényen keresztül nagyobb mennyiségű glükózt képes elvonni, amelyet a saját növekedésére tud fordítani. Patológiássá akkor válik az egész folyamat, ha az egyensúly a felek között megbomlik, és a vércukorszint a terhesség alatt jóval a megengedett érték felett állandósul (Haig, 1993). Egy másik rejtélyes betegség, amelynek megértéséhez nyújthat segítséget a darwini perspektíva, a preeclampsia, amely során a terhesség harmadik hónapjától a vérnyomás veszélyes módon megemelkedik, súlyosan károsítva ezzel a kismamák veséjét, agyát és látását. Az ok szintén az anya-magzat konfliktusban keresendő, mert a hipotézis szerint a placenta termel egy, az erek beszűkülését eredményező molekulát, így jelentősen megnöveli a vérnyomást az anyai keringési rendszerben. Ennek abban rejlik az evolúciós értelme, hogy a magzat a vasokonstriktóval a vért a placenta irányába tereli, és így az anya kárára többlet tápanyaghoz, és oxigénhez juthat (Haig, 1993). Tehát egy enyhe vérnyomás-emelkedés előnyös is lehet az utód számára, és valóban a terhesség során mérsékelten emelkedett hipertenziójú kismamák átlagosan nagyobb súlyú magzatoknak adnak életet (Xiong et al., 2000).

Továbbá kutatók találtak egy méhlepény által termelt molekulát, amely a fenti jóslatnak megfelelően az anyai erek célzott endotheliális diszfunkcióját okozza, aminek eredményeképpen a keresztmetszetük csökken (Levine et al, 2004).

1.3. A rák

Korunk előregedő társadalmának az egyik legnagyobb egészségügyi kihívása a tumoros betegségek problémája, és sokan a végső megoldást a darwini elmélettől várják.

Három jelentős teóriát fogalmaztak meg a problémakörrel kapcsolatban, melyből az első az ún. „belső darwinizmus” (*internal Darwinism*). Az elmélet azon alapul, hogy a szomatikus sejtosztódások során a sejtek evolúción mennek keresztül, amelyben a sejt szintű szelekció a szervezet szempontjából „önző” tulajdonságoknak kedvez, és az egyre növekvő szaporodó képességű klónok végül elpusztítják a gazdaszervezetet (Greaves és Maley, 2012). Az új kutatások fényében azonban ez a modell sok tekintetben kiegészítésre szorulhat, ezért Paul Davies elméleti fizikus megfogalmazta az ún. atavisztikus elméletet (Davies és Lineweaver, 2011). Davies úgy gondolja, hogy a tumorok komplexitása, rendkívüli alkalmazkodó képessége nehezen magyarázható a klasszikus elmélet keretein belül, ezért azt feltételezte, hogy a rákos progressziót olyan atavisztikus tulajdonságok segíthetik, amelyek a többsejtűséget megelőző egysejtű evolúciós stádiumból maradtak meg. Szerinte a mutációk ezeket a represszált, szunnyadó, ősi tulajdonságokat aktiválják, amely során a sejt visszanyeri eredeti képességeit, és ez magyarázza a gyors alkalmazkodó képességet, és bonyolult viselkedést. A harmadik elmélet pedig a korábban már említett Paul W. Ewald nevéhez fűződik, aki azt állította, hogy a krónikus betegségek akár 90%-a fertőzés eredetű (Ewald, 2000). A jelenlegi ismereteink alapján a rákos esetek 15%-ában bizonyíthatóan van szerepe kórokozóknak, de Ewald úgy gondolja, hogy idővel sokkal szélesebb körben fogunk találni fertőző okot. Azt feltételezi, hogy a sejtben párhuzamosan létező védelmi mechanizmusokat a patogén leblokkolja, kijátssza abból a célból, hogy a sejt örökéletűvé váljon, és ezekben a vírusok látenssen sokszorozódhassanak. Azonban a sejtek a kontroll mechanizmusok nélkül felgyorsult önző evolúción mehetnek keresztül, és rákossá válhatnak (Ewald, 2009). Jelenleg minden, a területen dolgozó evolúcióbiológus, a rák egyesített elméletét keresi, amelyhez talán a fenti hipotézisek jelentik az első lépéseket.

1.4. Evolúciós pszichiátria

Az adaptacionista szemlélet alkalmazása forradalmat hozhat az akár elmekórtanban is. Ha a mentális betegségek tüneteiről úgy gondolkodunk, hogy az alkalmazódást szolgálják, és szerepük van a túlélésben, akkor ez közelebb visz minket a pszichés betegségek jobb megértéséhez, és akár a kezelésben is új utakat nyithat meg (Nesse és Williams, 1995). A legjobb példák erre a depresszió megértésére tett kísérletek. Randolph Nesse szerint a korai emberek esetében ez egyfajta pszichés fájdalomjelzés lehetett. A fájdalom akkor jelentkezik, ha a szervezetet valami káros kémiai vagy fizikai behatás éri, és ezt villámgyorsan el kell kerülni. A teória szerint a depresszió pontosan ilyen, csak itt a lelki veszélyek kivédéséről lehet szó. Ha például az életünk rossz irányba indul el, akkor az agyunk jelez, hogy sürgősen hagyjuk abba, és ennek manifesztációja a depresszió, ami az ősidőkben adaptív lehetett, de a modern kor bonyolultsága és kihívásai miatt manapság már betegségként jelentkezik (Nesse és Williams, 1995).

A másik megközelítés az immunrendszerrel kapcsolatos, és szervesen kapcsolódik az ún. „betegségi viselkedés” (*sickness behaviour*) témaköréhez. Benjamin Hart úgy gondolja, hogy a fertőzés során tapasztalható lehangoltság, aluszékonyság valójában az erőforrások koncentrált felhasználását, és a paraziták megbetegedések legyőzését szolgálja (Hart, 1988). Ha az immunrendszer rendellenesen működik, akkor ez vezethet depresszióhoz (Smith, 1991). A harmadik elmélet az ún. „rágódási teória” (*ruminatió theory*), amelynek lényege, hogy a depresszió megnövelheti a problémamegoldó képességet (Andrews és Thomson, 2009).

Eszerint amikor ebbe az állapotba kerülünk, akkor minden egyéb agyi funkciót kikapcsolunk, és csak a homloklebeny válik aktívvá, hogy minél hatékonyabban oldhassuk meg az életünk során felmerülő kihívásokat. Mivel a modern kor extrém bonyolult, így a korábban adaptív mechanizmus itt is kínzó betegségként jelentkezik (Nesse és Williams, 1995).

Ha a fenti elméletek nem is mindegyike helyes, egyértelmű, hogy a darwini megközelítés nagyon ígéretes, és ez az új paradigma meghatározó lehet az jövő orvoslásában. Jelenleg ennek a folyamatnak a zászlóvivői elsősorban a biológusok közül kerülnek ki, mivel számukra jól ismert és értett a modern darwini teória, de komoly kezdeményezések vannak arra

vonatkozóan, hogy az orvosi egyetemek tantervébe is belekerüljön az evolúcióbiológia, mint tantárgy (Nesse és Schiffman, 2003).

A fentiekben a darwini medicina néhány fontosabb alkalmazási területéről mutattam be általános szemelvényeket. A saját kutatási projektjeim hátterét, előzményeit részletesebben is tárgyalom a projektek bemutatásánál (az Eredmények fejezetben, mivel a konceptuális biológiában a felhasznált megfigyelések elválaszthatatlan részét képezik a kutatási folyamatnak).

2. Módszertan: konceptuális biológia

A disszertációmban alkalmazott módszer természetét tekintve tisztán kvalitatív, és szorosan kapcsolódik egy új irányzathoz, az ún. konceptuális biológiához (Blagosklonny és Pardee, 2002). Maga a konceptuális biológia alapja a hipotézisállítás, amelyet már régen is megfigyelésekkel, tényekkel támasztottak alá, ahogy ez már Darwin alapművében (*A fajok eredete*) is megjelenik. De ide lehetne sorolni még Weissmann szóma-csíra elméletét, és Darlington munkamódszerét, amelyet (a XX. század korai éveiben) újdonságként alkalmazott az akkor még igencsak konzervatív sejttanban. Az akkori kor és a XXI. század között az alapvető különbség a rendelkezésre álló információ mennyiségében van. Míg Darwin, Weissmann, sőt Darlington korában töredéknyi adat alapján állítottak fel teóriákat, addig manapság már tudományos cikkek milliói állnak a rendelkezésünkre. Tehát az evolúcióbiológiai „spekuláció” eme módszere, melyet a fizikusok, illetve a matematikai orientációjú biológusok csak „just-so-stories”-ként gúnyoltak (a meglehetősen szellős adatok miatt), mostanra teljes létjogosultságot nyertek.

Az 1980-as években egy Don Swanson nevű fizikus (aki elsőik között fordult bioinformatikai feladatok felé is) elsősorban orvosbiológiai területeken továbbfejlesztette azt a korábbi módszert, hogy tényeket, megfigyeléseket szintetizálunk, és felhívta a figyelmet ennek a módszertannak a gyorsan növekvő potenciáljára és fontosságára (Swanson, 1990). A XX. század utolsó évtizedeiben már elkezdődött az adatrobbanás kora, és a szakirodalomban rengeteg „rejtett új tudást” lehet feltárni, mert a biológia és az orvostudomány természeténél fogva hálózatos felépítésű, így „minden mindennel összefügg”. Azonban a gyakorlatban a tudományterületek mesterségesen szétválnak, és mivel sokszor teljesen más nyelvet használnak, ezért a köztük lévő kommunikáció korlátozott, így bizonyos szintézisek nehezebben jöhetnek létre. A módszer hatékonyságát úgy igazolta, hogy számos, korábban össze nem kapcsolt tényt összekötött, és így – orvosi képzettség nélkül – teljesen új orvosi hipotéziseket generált, amelyeket később a klinikai vizsgálatok fényesen igazoltak, bizonyítva a koncepció életképességét. Végül 2002-ben Blagosklonny és Pardee *Nature*-ben megjelent cikke beharangozta a konceptuális biológia hajnalát, rámutatva, hogy a biológiai ismeretek gyors bővülésének köszönhetően ez a módszer önálló létjogosultságot nyert, és ma már a

biológia új ágaként tekinthetünk rá (Blagosklonny és Pardee, 2002). Ezt mi sem bizonyítja jobban, mint hogy egyre több magas impaktú tudományos folyóiratban jelennek meg a „Hypothesis”, „Opinion”, „Perspectives” stb. rovatok, ahova kifejezetten ilyen típusú publikációkat várnak, sőt egyes tudományos lapok abszolút értelemben specializálódnak ilyen cikkekre, például a *Bioessays*, a *Trends* vagy a *Nature Reviews* lapcsalád. A megközelítés előnyei közé tartozik, hogy rendkívül olcsó a nagyon drága kísérletezéshez képest, ezért a szegényebb országok tudósai is sikeresen alkalmazhatják. Nemcsak hipotézisgenerálásra alkalmas, hanem már létező hipotézisek predikcióinak tesztelésére is (olyan megfigyelések felkutatásával, amelyeket az elmélet felállítói nem ismertek vagy nem vettek figyelembe). Mivel minimális anyagi ráfordítással több predikciót is igazolhatunk, ezért sokkal több információt kapunk, mint abban az esetben, ha mindezt egyetlen drága kísérlet elvégzésével próbáljuk meg. Blagosklonny és Pardee a megközelítés potenciális erejének illusztrálására megmutatják, hogy a p53 fehérje funkcióját már mintegy 10 évvel korábban meg lehetett volna jósolni, pusztán a szakirodalmi ismereteket felhasználva. A szerzők azonban azt is jelzik, hogy ez a módszer kiegészíti, és nem leváltja a klasszikus kísérletes megközelítést.

3. Eredmények

A doktori disszertációmban három tanulmányunk eredményeit ismertetem, külön fejezetekben.

3.1. A szexuálisan terjedő kórokozók adaptív sterilizációs hipotézise

Első munkánkban amellet érveltünk, hogy a szexuálisan terjedő patogének számára evolúciósan előnyös a terméketlenséget okozó képesség. Meg fogjuk vizsgálni evolúciós nézőpontból, hogy mit nyernek a patogének a sterilizáció által, és ezt milyen pathomechanizmusokon keresztül érik el. Habár elsősorban a humán kórokozókra koncentráltunk, de teszünk némi kitekintést egyéb fajokra is. Eredményeinket a PLoS Pathogens folyóiratban publikáltuk (Apari et al., 2014).

3.1.1. Háttér: A szexuálisan terjedő kórokozók és az infertilitás

A szexuális úton terjedő fertőzések gyakori okozói a terméketlenségnek világszerte (WHO, 2008). A két ismert patogén, a *Chlamydia trachomatis* és a *Neisseria gonorrhoeae* a legfőbb okozói a kismencedei-gyulladásnak, amely a petevezeték elzáródásához, és ezáltal infertilitáshoz vezethet a nők akár 10-40%-ában (Westrom et al., 1992; Wiesenfeld et al., 2012; Haggerty et al., 2010). Sőt további szövődményként a méhen kívüli terhesség előfordulását is hatszorosára növeli (Westrom et al., 1992). A fent említett kórokozók 200 millió fertőzést okoznak évente szerte a világon (WHO, 2008), és mindkét esetben a kismencedei-gyulladás kialakulásának valószínűsége 10-25% (Wiesenfeld et al., 2002; Herzog et al., 2012), ami évente legalább 2 millió emberben okoz terméketlenséget. Továbbá a *N. gonorrhoeae*, és kisebb mértékben a *C. trachomatis*, ritkábban férfiakban is csökkentheti a termékenységét (Oschendorf, 2008), és mindkét patogén szorosan kapcsolódik a terhességi komplikációkhoz (Mullick et al., 2005). A szifilisz kórokozója, a *Treponema pallidum*, évente 10 millió embert fertőz meg, és hatása a terhességre drámai (WHO, 2008). Az kezeletlen esetek egyharmadában koraszüléshez és magzati halálozáshoz vezet, még további

egyharmadban kongenitális fertőzés következik be (Mullick et al., 2005). Így a szifilisz közel évi 300.000 újszülött haláláért tehető felelőssé (Newman et al., 2013).

A fent leírt jól ismert STD-k mellett további bakteriális kórokozók is képesek szexuális kontaktussal terjedni. Ilyenek például a *Gardnerella vaginalis*, a *Mycoplasma hominis* és *genitalium*, és a *Ureaplasma urealyticum*. Elsősorban ezek a baktériumok felelősek a bakteriális vaginózis kialakulásáért, amely a mikroflóra egyensúlyának felborulásával jár és kapcsolatba hozható a kismencedei-gyulladással (Ness et al., 2005; Taylor et al., 2013), valamint a női meddőséggel (van Oostrum et al., 2013).

A szexuális úton terjedő egysejtű parazita, a *Trichomonas vaginalis*, mintegy 270 millió fertőzésért felelős a világon (WHO, 2008), és kismencede-gyulladást, koraszülést, tubális infertilitást, és női és férfi meddőséget okozhat (Mullick et al., 2005; McClelland, 2008; Fichorova, 2009). Továbbá a vírusok szerepét sem lehet kizárni, mivel adatok vannak arra vonatkozóan, hogy a genitális herpesz vetélést, és egyéb komplikációkat okoz (Kimberlin, 2004), és csökkenti a termékenységet mindkét nemben (el Borai et al., 1997; Cherpes et al., 2006). A HPV vírusok csökkentik a spermiumok motilitását (Lai et al., 1997), és abortuszhoz vezethetnek (Hermonat et al., 1997), és a HIV vírusnak is lehetnek káros hatásai a spermiumok minőségét illetően (Le Tortorec és Dejucq-Rainsford, 2010). A nemi úton terjedő fertőzések hatását a termékenységre az 1. táblázat foglalja össze.

Patogén	Infertilitás	Abortusz/terhességi komplikációk
<i>C. trachomatis</i>	++	+
<i>N. gonorrhoeae</i>	++	+
<i>T. vaginalis</i>	+	?
<i>T. pallidum</i>	?	++
bakteriális vaginózis	+	-
HSV-2 / HPV	+/-	+/-

1. táblázat. A nemi úton terjedő fertőzések hatása a termékenységre.

Számos nem szexuális úton terjedő patogén is okoz infertilitást (pl. vérmételykór, tuberkulózis, lepra (Richens, 2004), és ezek általában magas általános virulenciával rendelkeznek, ellenben a szexuális kórokozók esetében a morbiditás és mortalitás rendkívül alacsony, és a sterilizáló hatás náluk sokkal célzottabb, specifikusabb. Továbbá számos STI (*sexually transmitted infection*, nemi úton terjedő) patogén okoz vetélést, és magzati halált. A csökkent termékenység és a terhesség alatti illetve utáni komplikációk mind a szaporodási sikert gátolják, ezáltal destabilizálják a párkapcsolatokat, és növelik a promiszkuitást. A gyermekeknek a párkapcsolatokat erősítő hatása van (Waite et.al., 1985), míg az infertilitás növeli a válások, szakítások arányát, és a partnerek cseréjét (Betzig, 1989). Ebből is látszik, hogy az STI-k számára előnyös a reprodukció szabotálása, mert az ezáltal előidézett partnercserék és a promiszkuitás növekedése elősegíti terjedésüket a populációban (Lockhart et al., 1996; Antonovics et al., 2011; Nesse és Foxman, 2011; Perlman, 2011). A terhesség további közvetlen hátránya a kórokozó számára a szexuális aktivitás csökkenése, amely a terhességet követően is fennállhat egy ideig (von Sydow, 1999). Ráadásul a fertőzés nagyobb valószínűséggel érinti a szexuális háló legpromiszkuisabb egyedeit (Thomas és Tucker, 1996), sőt ez egyfajta ördögi kör is lehet: ha a harmadik világban egy nő terméketlen, kénytelen prostituáltként eltartani magát, hogy életben maradjon (Collet et al., 1988), azaz a magas promiszkuitás növeli a terméketlenség kockázatát, a terméketlenség pedig

visszahat a promiszkuitásra. Tehát a sterilizáló hatásnak számos előnye van a kórokozó továbbadódása szempontjából.

Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy a szelekciós erő meglete önmagában nem közvetlen bizonyíték arra, hogy valóban a szelekciós előny hozta létre az érintett tulajdonságot. Mivel az STI patogének a reproduktív szervekben szaporodnak el, ami elengedhetetlen a sikeres továbbadásuk érdekében, elvben elképzelhető lenne, hogy az infertilitás egyszerűen a nemi szervek érintettségéből következik (Antonovics et al., 2011; Knell és Webberley, 2004).

3.1.2. A kórokozó indukált infertilitás adaptív hipotéziseinek bizonyítékai

Az adaptív hipotézisre azonban további bizonyítékot szolgáltat az, hogy létezik nagyon sok, STI patogének által indukált mechanizmus, amely közvetlenül nem növeli a kórokozók gazdán belüli szaporodását vagy a fertőzőképességét, hanem feltehetően közvetve, a gazdaszervezet manipulálásán keresztül fejt ki hatását.

Itt szeretnék felsorolni olyan mechanizmusokat, amelyek csökkentik a fertilitást, de nem jelentenek közvetlen előnyt sem a szervezeten belüli sokszorozódás, sem pedig a szervezetek közti átadódás tekintetében. A minden egyéb előny látszólagos hiánya, és a többféle patomechanizmus meglete sokszor egyazon kórokozó fajon, arra utalnak, hogy ezek a képességek a patogén evolúciója során alakultak ki fokozatosan.

A *N. gonorrhoeae* az ostor nélküli sejteket fertőzi a petevezetőben, de mégis elsősorban az ostoros sejteket pusztítja el, amelyeknek alapvető szerepe van a megtermékenyített petesejt transzportjában a méh felé (Lyons et al., 2006). Ez a folyamat a baktérium lipopoliszacharid (LPS) molekuláin keresztül zajlik, amelyek célzottan az ostoros sejtekre gyakorolnak hatást (Stephens et al, 1987). Ezzel párhuzamosan a tumor nekrosis faktor alfa termelődése megnövekszik (McGee et al., 1999), ami érdekes módon egy antiapoptotikus mechanizmussal védi meg a baktériummal fertőzött nem ostoros sejteket a pusztulástól (Morales et al., 2006).

De más patogének is képesek célzott támadásra az ostoros sejtek ellen. Például a *G. vaginalis* kultúrákból készült szűrlemények képesek blokkolni az ostoros sejtek motilitását, ami egy a baktérium által termelt, oldott molekula létezésére utal (Taylor-Robinson és Boustouller, 2011).

Továbbá a *C. trachomatis* LPS molekulája sokszorosan toxikusabb a spermium sejtekre más nem nemi úton terjedő kórokozók homológ molekulájához képest, ezzel alternatív módon akadályozva a teherbeesés valószínűségét (Eley et al., 2005).

De léteznek további mechanizmusok is. A *C. trachomatis* hsp60 hősokk fehérjéje apoptózist indukál a magzati trofoblaszt sejtekben (Equils et al., 2006), amelyek alapvető fontosságúak az utód normális méhen belüli fejlődéséhez (Haig, 1993). Valószínűleg ezt a hatást megkönnyíti, hogy a baktériumban a hsp60 membránhoz kötött, míg a többi baktériumban jellemzően a citoplazmában fordul elő (Equils et al., 2006). Ehhez hasonlóan a *N. gonorrhoeae* is kifejez egy molekulát a felszínén, amely nagyon hasonlít a humán koriogonadotropin molekula szerkezetéhez, és ezzel a molekulával verseng a megfelelő receptorhoz való kötődésben, ami akár abortuszt is előidézhethet (Edwards és Apicella, 2004).

Az infertilitás előidézésének további specifikus mechanizmusa lehet a kórokozók által indukált immunológiai keresztreakció. A *C. trachomatis* hsp60 molekulája reakciót vált ki a humán HSP60 ellen, ami súlyosan károsítja a petevezető működését (Linhares és Witkin, 2010). Azonban az *Escherichia coli* szerkezetileg nagyon hasonló hsp60 molekulája egyáltalán nem idéz elő hasonló immunválaszt (Witkin et al., 1998). Érdekes az is, hogy a *C. trachomatis* perzisztens alakja úgy fejezi ki a hsp60 molekulát, hogy közben a legtöbb gén aktivitását leszabályozza (Beatty et al., 1993). Ezek a tények további erős bizonyítékok a célzott sterilizálás elmélete mellett. Gyanús az is, hogy nemcsak a hsp60-at, hanem a hsp10-et is kifejezi a baktérium, amely molekula keresztreakciót indukál az emberi HSP10-zel, amit másképp „korai terhességi faktornak” is szoktak hívni, mivel elemi fontosságú a sikeres beágyazódás folyamatában (Pellati et al., 2008). Legvégül érdemes megemlíteni, hogy ugyanez a baktérium a nőkben megsokszorozza a spermiumok immobilizálásáért felelős antitestek termelését, ezzel is akadályozva a sikeres megtermékenyülést (Hirano, et al.,

2011). Habár az is igaz, hogy a férfiakban is jelen vannak ezek az antitestek, de funkciójuk még nem tisztázott (Witkin et al., 1995).

Az, hogy ennyi független specifikus mechanizmus létezik, amelynek az egyetlen felismerhető funkciója a terméketlenség okozása, aligha lehet a véletlen műve, ahogy az is árulkodó jel, hogy egy patogénben több is működik egyszerre.

További bizonyíték a véletlenszerűséggel szemben, hogy csereviszony (trade-off kapcsolat) van az immunrendszer működése és a reprodukív funkciók között. A steril gazdában a reprodukív működésektől könnyen átirányíthatnak a források az immunvédekezés felé (Harshman és Zera, 2007), ami jelentős költség lehet a parazita számára. Ezeket a tényeket számításba véve, azt kellene várnunk, hogy ha a patogén számára az infertilitás mellékhatás, akkor ezt a tulajdonságát kigyomlálná a szelekció – de a tapasztalatok ennek az ellenkezőjét mutatják. Habár az STI-k esetében a reprodukív traktus van leginkább téve a károsító tevékenységüknek, a célzott pathomechanizmusok megléte mégis adaptív evolúciót jelez.

További evolúciós jelek után kutatva, azt a figyelemre méltó ténytet fedezhetjük fel, hogy míg a nők esetében az infertilizáció mértéke nagyon magas, addig a férfiakban ez relatíve alacsonyabb (Jungwirth et al., 2012; Keck et.al 1998; Oschendorf, 2008). Erre a jelenségre több evolúciós magyarázat is lehetséges, például a sterilitás párokat destabilizáló hatása nem feltétlenül szimmetrikus. Ha a férfi steril, a nő titokban teherbe eshet egy páron kívül kapcsolatból, és így a pár együtt maradhat. Ellenkező esetben a gyermektelenség tartós, ezért a destabilizáló hatás is sokkal erősebb.

A nemek között további aszimmetriát jelent a terhesség, valamint az eltérő szülői befektetés, ami promiszkuitás nemek közötti különbségét is magyarázhatja emberben (Buss és Schmidt, 1993) és más fajokban (Trivers, 1972). Ezekből látszik, hogy a patogén akkor nyeri a legtöbbet, ha elsősorban a nőket sterilizálja (ebben az esetben gyakorolhat hatást a terhességre, illetve – az alacsonyabb alapszintről – erősebben növelheti a promiszkuitást).

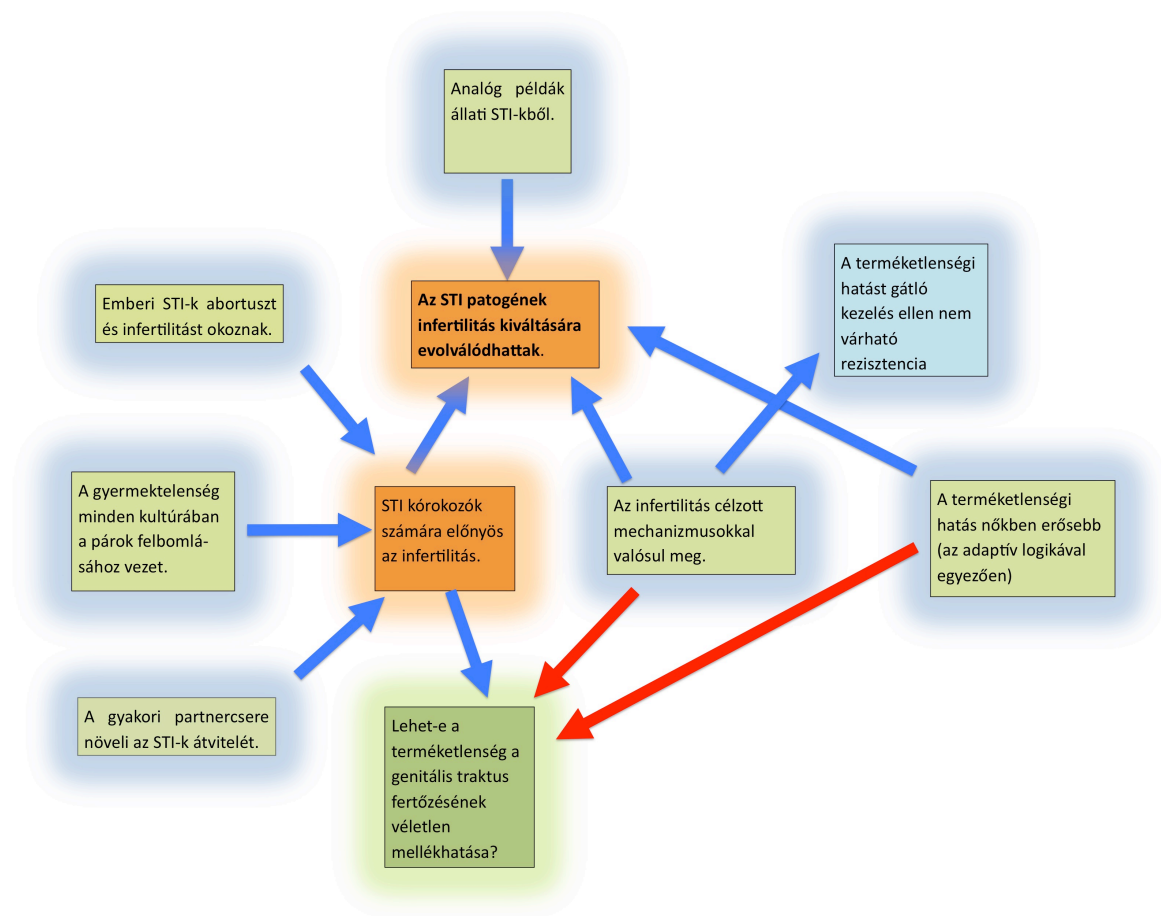
Érdekes kapcsolatot fedezhetünk fel a sterilitás mértéke és a betegség tüneteinek hevéssége között is. A nők sokkal ritkábban mutatnak tüneteket, de erősebb náluk az infertilizációs hatás, míg a férfiaknál ez pont fordítva igaz (Korenromp et al., 2002). Ez szintén az adaptív

elmélettel vág egybe, bár természetesen azt sem lehet teljesen kizárni, hogy a tünetekben mutatkozó különbségek egyszerűen a nemek közötti anatómiai eltérések eredményei.

További nemspecifikus asszimmetria, hogy számos nemi úton terjedő baktérium közvetlenül a spermiumokhoz asszociálva terjed át a férfiakra a nőkre. Ha a baktérium sterilizálna, akkor ebben az esetben súlyos öngólt rúgna, mivel az aspermia révén a legfontosabb vektorait veszítené el, blokkolva ezzel a sikeres átadódás esélyét (Dejucq és Jegou, 2001; Garolla et al., 2013).

Általánosságban kijelenthetjük, hogy a fentiekben felvázolt evolúciós stratégia, nemcsak a humán esetekre, sőt a monogámiára korlátozódik, hanem az egész állatvilágban előfordulhat olyan fajokban, amelyeknél a megtermékenyülés bármi módon gátolja a szexuális kontaktusok számát (Lockhart et al., 1996; Knell és Webberley, 2004). Azonban nem minden infertilizáció kötődik STI kórokozókhoz. A parazitikus kasztráció jelenségében egy nem STI patogén infertilizálja a gazdát, aminek adaptív értéke, hogy erőforrásokat irányít át a nemi működésektől a saját fejlődésének irányába (Lafferty és Kuris, 2009). Az infertilitás állati esetei további példákkal szolgálnak olyan esetekre, ahol a hatás független a parazita direkt növekedésétől és transzmisszibilitásától (Knell és Webberley, 2004).

Az elmélet logikai szerkezetét az 1. ábra foglalja össze.



1. ábra. Az adaptív sterilizációs elmélet sémája. A potenciális célzott kezelésekről a 3.1.4. fejezetben írok.

3.1.3. Az elmélet további tesztelhetősége

Az itt bemutatott bizonyítékok önmagukban csupán közvetettek, de együttesen az „adaptív sterilizáció hipotézisének” nagyon meggyőző alátámasztását adják. Az elmélet közvetlen megerősítéséhez azonban további vizsgálatokra lesz szükség, amelyeket alábbiakban fogok felsorolni.

Az infertilitás és a nemi úton terjedő kórokozók közötti kapcsolatot szisztematikusan kellene vizsgálni. Eddig egy ilyen tanulmányról van tudomásunk, ahol szemikvantitatív adatokkal próbálták az összefüggést igazolni (Lockhart et al., 1996), és állatokon bizonyították, hogy a nemi úton terjedő patogének sokkal gyakrabban okoznak terméketlenséget, mint az egyéb módokon terjedő fajok. Azonban a tanulmány maga is rámutat a saját fogyatékosságaira, például a viszonylag kevés, taxonómiai szempontból torzult mintavételezett adatra, illetve

arra, hogy problémás volt kontrollálni a nem STI kórokozókra. Az egyre inkább bővülő adatok hamarosan lehetővé teszik olyan patogénpárok vizsgálatát, ahol az egyik szexuális úton, közeli rokona pedig egyéb módon terjed. Nehezen kontrollálható tényező, hogy a nemi kórokozók elsősorban az ivari traktust fertőzik, a nem STI patogének pedig jellemzően nem.

Ígéretesebb megközelítést jelenthet olyan nemi úton terjedő fertőzések vizsgálata, amelyek több gazdafajban is előfordulnak. A gazdafaj életmenet-stratégiáitól (pl. monogámia vagy poligámia; szezonális vagy folytonos szaporodás) erősen függhet a terméketlenség és a promiszkuitás kapcsolata, és ennek megfelelően a kórokozó számára a gazda sterilizációjának adaptív értéke. A különböző fajokat fertőző közeli rokon STI kórokozók összehasonlításával kiderülhet, hogy a fertőzés eredetű sterilizáció gyakoribb-e azokban az esetekben, ahol a sterilitás erősebb hatást gyakorol a promiszkuitásra. Továbbá, ahogy ezt a humán kórokozók esetében tettük, az állatoknál is érdemes megvizsgálni a két nemre gyakorolt eltérő hatást, ami erősen bizonyító erejű lehet.

A célzott patomechanizmusok filogenetikai összevetése is informatív lehet, mivel ezek akkor alakulhattak ki, amikor a patogén átváltott a szexuális átvitelre. Tehát érdemes összehasonlítani a nemi úton terjedő kórokozó eme tulajdonságait nem-STI testvértaxonéval. Például érdekes lehet összevetni a *C. trachomatis* nemi úton terjedő változatait, a nem nemi úton terjedő, trachomát okozó változatokkal, vagy a rokon *C. pneumoniae*-val (Kalman et al., 1999). Sajnos az adatok alapján jelenleg csak távoli rokon fajokat lehet összevetni, de ez a jövőben valószínűleg változni fog, és közelebbi csoportok is vizsgálhatóak lesznek.

Végül további klinikai és laboratóriumi vizsgálatok lesznek szükségesek, hogy alaposabban tisztázzák a nemi patogének hatását a termékenységre, mind az emberi és állati esetekben. Jelenleg csekély számú kvantitatív adat áll rendelkezésünkre, és ezek is főleg a legismertebb kórokozók esetében elérhetőek, és elsősorban a nőkre vonatkoznak. Ennek a jövőben szintén változnia kell, hogy tisztább képet kapjunk a kórokozó indukált infertilitás természetéről.

3.1.4. Az elmélet gyakorlati jelentősége

A STI patogének közegészségügyi jelentősége óriási. Afrika egyes részein, az általuk okozott terméketlenség mértéke meghaladta a 40%-ot (Caldwell és Caldwell, 1983), még a 20. század eleji Európában és Észak-Amerikában is rendkívüli orvosi katasztrófának számított (Stokes, 1917; Hall, 1993). Jelentősége ma sem csökkent, hiszen a világon a terméketlenség 9% eme kórokozók számlájára írható (Boivin et al., 2007), rengeteg érzelmi válságot (Greil, 1997), és meg nem született életek elvesztését okozva szerte bolygónkon.

Az evolúciós perspektíva segíthet jobban megérteni az STI-k természetét (Nesse és Foxman, 2011; Perlman, 2013; Nesse és Williams, 1995; Stearns és Koella, 2008), és reméljük, hogy kutatásaink további vizsgálatokat, és párbeszédet inspirálnak a jövőre nézve.

A célzott pathomechanizmusok felismerése például új utakat nyithat meg a kezelésben, hiszen új gyógyszercélpontok lehetőségét villantja fel. Ráadásul evolúciós megfontolások alapján feltételezhetjük, hogy a sterilizáló hatás ellen kifejlesztett hatóanyagok ellen nem vagy csak nagyon lassan alakul ki gyógyszerrezisztencia, mivel a hatás a szervezeten belüli evolúciót (versengést) nem befolyásolja. Az átvitelre ható szelekció pedig rendszerint lényegesen gyengébben érvényesül. Így sokkal nehezebben alakul ki hatékony rezisztencia, vagy akár immunevázió (Clatworthy és Pierson, 2007). A jelenlegi kezelések esetében – különösen a gonorrhéa esetén – a gyógyszerrezisztencia egyre nagyobb közegészségügyi probléma (Lewis, 2014).

3.2. A „mikrobiom-zendülés” hipotézise

Az emberi (és egyéb) mikrobiom tagjai lehetnek ártalmatlan szimbionták, vagy az egészséget károsító patogének. Azonban a bélflóra számos tagjáról kiderült, hogy a virulenciáját képes a külső hatások függvényében megváltoztatni, és evolúciós megfontolások alapján ugyanakkor gyanítható, hogy a szimbionta mikroorganizmusok számára adaptív stratégia lehet megnövelni a virulenciát, ha a gazda mortalitása független okok miatt emelkedik.

Tanulmányunkban (Rózsa et al. 2015) felvetettük, hogy a (humán) mikrobiom közössége képes lehet a virulenciáját koordinált módon megnövelni (ez az ún. mikrobiom-zendülés)

akkor, ha a gazdaszervezet öreg, nagyon beteg, vagy súlyos fizikai traumát szenved el, és ezzel a megnövekedett mortalitás mellett optimalizálhatja az átvitelt más gazdákra. Ez a speciális szövődmény tovább növelheti az érintettek halálozási esélyeit.

3.2.1. A „mikrobiom-zendülés” általános háttere

Evolúciós szempontból a virulenciát definiálhatjuk a gazdaszervezet szaporodási sikerének csökkenéseként, ami egy szimbionta/patogén fertőzés hatására a gazda teljes élettartama során érvényesül. Teljes kontinuum létezik, amelynek egyik végén a halálos patogének, míg a másikon az obligát mutualisták helyezkednek el, és a köztük lévő határok gyakran elmosódnak (Maynard Smith és Szathmáry, 1995; Méthot és Alizon 2014), ráadásul néhány faj képes a virulenciáját a változó körülményekhez igazítani (Thomas et al., 2002; Mideo és Reece, 2012). A szimbionták szaporodásának gyorsasága és mértéke közötti különbségek magyarázhatják a virulenciában tapasztalható nagyfokú változatosságot. A lassabb növekedés és sokszorozódás kisebb metabolikus terheléssel és az immunrendszer kisebb költségeivel, például alacsonyabb járulékos károsodással jár együtt. Azonban ha figyelembe vesszük a virulencia ún. „trade-off hipotézisét” (Alizon et al., 2009) akkor arra a következtetésre jutunk, hogy a kíméletesebb szimbionták kevésbé transzmisszibilisek, mivel a propagulumszám is jóval alacsonyabb. Tehát azt várjuk, hogy a szimbionták egy optimális virulencia irányába evolválódnak, amely maximalizálja az átviteli képességet (Anderson és May, 1982; Ewald, 1983). Az optimális virulenciát meghatározzák mind a gazda, mind pedig a szimbionta életmenet-tulajdonságai, és a magas letalitású, illetve mutualisztikus kapcsolatok egyaránt lehetnek evolúciósan stabil stratégiák. Azok a szimbionták, amelyek perzisztensen jelen vannak a gazdaszervezetben, alacsony vagy akár negatív virulenciát realizálnak (Ewald, 1994; Frank, 1996).

A virulenciát azonban nemcsak a gyors evolúció alakíthatja, hanem létezik a jelleget érintő fenotipikus plaszticitás is (Thomas et al., 2002). Bizonyos paraziták például képesek arra, hogy a virulenciájukat a gazdaszervezet reakciója alapján módosítsák: alacsony virulenciát mutatnak, ha a gazdaszervezet gyenge védekezést mutat („kooperál”), de magas virulenciát, ha a gazda erőteljes válasszal védekezik ellenük (Ponton et al., 2006).

A humán mikrobiomot taxonómiaiilag nagyon diverz közösség alkotja, amelyben nemcsak baktériumokat, hanem bizonyos archaea- és gombafajokat is megtalálhatunk, amelyek élhetnek mind egészséges, mind pedig beteg emberekben (HMPC, 2012). Ilyen mikrobiális közösségek a teljes külső és belső testfelszínen megtalálhatóak, beleértve a bőrfelületet, az orrjáratot, a szájüreget, a nemi szerveket, és a tüdőt, de a legtipikusabb előfordulási hely a béltraktus. Az egészséges emberben a szimbionták zéró vagy negatív virulenciát mutatnak, ami azt jelenti, hogy hordozójukkal mutualisztikus, vagy legalábbis neutrális viszonyban állnak. Azonban ez a jó értelemben vett együttélés elsősorban az egészséges emberekben figyelhető meg, ami az emberi élethossz legnagyobb részét jellemzi. Az emberi élet túlnyomó többségében az alacsony mortalitási ráta a tipikus, azonban az öregkor során ez meredeken emelkedik (Jones et al., 2014), illetve traumatikus sérülések és különböző betegségek már fiatal korban is növelhetik az elhalálozás esélyét. Az evolúciós logika értelmében, ha a halálozás esélye növekszik bármely korcsoportban, akkor a szimbiontáknak is érdemes emelni az optimális virulencia szintjét, mivel a rövid távú átadódás így maximalizálható, hosszú távú terjedésre pedig a gazda megnövekedett mortalitása mellett amúgy sincs lehetőség (Sasaki és Iwasa, 1991; Alizon és van Baalen, 2005). Hasonlattan élve: érdemes levágni az aranytojó tyúkot, ha már az úgyis mindenképp el fog pusztulni.

3.2.2. A hipotézis kifejtése és bizonyítékai

Kiterjesztve a korábbi elméleti munkákat (Sasaki és Iwasa, 1991; Axelrod és Hamilton, 1981), azt javasoljuk, hogy a humán mikrobiom koordináltan eltolódik egy magasabb virulencia irányába, ha az érintettek öregek, vagy akár fiatalabb korban is, ha fizikai sérülés, vagy valamilyen betegség rontja a túlélést. Ha a gazdával a hosszú távú perzisztencia esélye lecsökken, akkor a szimbionták számára adaptív stratégia megnövelni a virulenciát, ha ezzel jelentősen javíthatják a gyors transzmisszió sikerét. Egy széles körű vizsgálat eredménye szerint az emberi bélben több mint 50 féle oppurtunista baktérium található (HMPC, 2012), bizonyítva azt, hogy az emberi szervezetben valóban él számos olyan ún. pathobionta (Cerf-Bensussan és Gaboriau-Routhiau, 2010), amely képes átváltani virulens állapotba. A magasabb virulencia szintre való váltás egyéb okokból is bekövetkezhet, például fizikai sérülés vagy fertőzés következtében, amennyiben a változásokat a szimbionták detektálni képesek, és a válaszreakcióikat ennek megfelelően alakítják ki.

Számos megfigyelés konzisztens ezzel a feltételezéssel: a hasmenés előfordulása gyakoribb idős korban (Pilotto et al., 2008), a herpeszvírusok reaktiválódása pedig emelkedik mind a kor előrehaladtával (Stowe et al., 2007), mind a parazita férgekkel történő együttes fertőzés során (Reese et al., 2014). Továbbá jellemző, hogy az idősebb emberekben gyakoribb a különböző fertőzések előfordulása, beleértve az opportunista fertőzéseket (Gavazzi és Krause, 2002), illetve ugyanez igaz például az 1-es, illetve 2-es cukorbetegségben szenvedő betegekre (Muller et al., 2005).

Érdeemes megjegyezni, hogy az életkor a tüdő- illetve húgyúti fertőzések gyakoriságával mutatja a legerősebb korrelációt (Gavazzi és Krause, 2002), amelyeket tipikusan opportunista patogének okoznak, és amelyek a köhögés, illetve a bakteriuria tünetei révén kiváló átadódási lehetőséget biztosítanak ezen patogének számára, amennyiben a szaporodásukat felgyorsítva növelik a propagulumok számát. Persze azt meg kell jegyeznünk, hogy mindenezen jelenségek magyarázhatóak azzal is, hogy az immunrendszer gyengülésével a patogének felszabadulnak a gátlás alól, anélkül, hogy egy aktív átkapcsolással valósulna meg a virulencia növekedése.

Feltételezzük továbbá, hogy a kollektív virulencianövekedés a mikrobiomban szinkronizált formában történik. Ha mikrobiom valamely tagja növeli a virulenciáját, a gazda túlélési esélyei tovább romlanak, így a többi faj számára még inkább megérheti a váltás. Mindez úgy valósulhat meg, hogy a szimbionták vagy a gazda egészségromlását érzékelik, vagy közvetlenül, más velük együtt élő fakultatív patogének viselkedését monitorozva szerzik meg a szükséges információt, amely dominószerűen terjed végig az egész baktériumközösségen. Ez tulajdonképpen analóg az ökológiából ismert „rezsimváltás” jelenségével (Scheffer et al., 2001), ami különböző stabil állapotok közötti gyors átalakulást jelent az ökoszisztémákban.

A „mikrobiom-zendülés” hipotézis egyik legfontosabb eleme, hogy a szimbiontáknak képesnek kell lenniük hiteles információt gyűjteni a gazda egészségi állapotáról és életkilátásairól. Ez megvalósulhat úgy, hogy például érzékelik az oxidatív stresszt (Sohal és Orr, 1992), vagy az öregedés különböző fiziológiai és molekuláris markereit (Levine, 2013). A hanyatló egészség hiteles jelei lehetnek, amelyek sérülés vagy betegség során jelentkeznek, például az egész szervezetre kiterjedő gyulladásos folyamatok molekulái (Cox, 2012), vagy a

hősokek fehérjék expressziója, amely a stressz egyértelmű jele, mind az öregkor, mind pedig valamely betegség esetében (Tower, 2009). Érdekeség, hogy a stressz indukálta molekulák képesek voltak magas virulenciájú fenotípust létrehozni a *Pseudomonas aeruginosa* baktérium esetében, egér kísérletek során (Zaborina et al., 2007). Emellett a szimbionták érzékelhetik más patogének aktivitásának direkt vagy indirekt jeleit, például egy az egész közösségen átívelő *quorum sensing* rendszer molekuláinak észlelésével (Miller és Bassler, 2001; Rutherford és Bassler, 2012), vagy más társfertőzések általi immunmoduláció detektálásával (Reese et al., 2014). Ezek és további ilyen jellegű mechanizmusok létezésének összefoglalóját megtalálhatjuk Sekirov és munkatársai szemleciikkében (Sekirov et al., 2010).

Úgy tűnik, hogy a virulencia szintjét a külső környezethez optimalizálni képes patogének kialakulása nem valami ördögös dolog: egy tanulmányban kísérleti evolúcióval egyszerű bakteriofágokban is sikerült evoláltatni ezt a képességet (Leggett et al., 2013).

Végül meg kell jegyeznünk, hogy a gazda egészségi állapotától függő virulencia kialakulása a gazdaszervezet életmenet-paramétereitől is függhet. Először is, mind az egészséges, mind pedig a beteg hordozóknak jelentős arányban jelen kell lennie a populációban, hogy előnyös legyen a patogén számára kialakítani a magas, illetve alacsony virulencia közötti átkapcsolás képességét. Ha a szimbionta csak rövid időket tölt el az alacsony fitneszű gazdáknak, akkor ez elégtelen feltétel a korábban említett tulajdonságok kialakításához. Továbbá fontos tényező a populációstruktúra is. A nagyon szorosan együttélő csoportokban, ahol mind az egészséges, mind pedig a beteg egyedek ugyanazokat a szimbiontákat hordozzák, értelmét veszti az átvitel egy másik gazdára. Ez a szerkezet talán jellemző lehetett a vadászó-gyűjtögető törzsekre, azonban a jelenkorban már egy hatalmas, rendkívül kevert globális szuperpopuláció jött létre, amely óriási diverzitást eredményezett a különböző egyedek mikrobiomjának szerkezetében (HMPC, 2012). Érdekes adalék, hogy ahogy logikusan várnánk, a családon belüli mikrobiom összetétel sokkal jobban hasonlít egymásra, mint a családok közötti, azonban a családi kötelékek csak körülbelül 20%-ban játszanak szerepet az egyezések kialakulásában, egy székletminták elemzésén alapuló vizsgálat szerint (Song et al., 2013). A mikrobiom-zendülés elmélet érvényességének feltételeit a 2. táblázatban foglaltam össze.

Feltétel	Jelentőség	Bizonyíték
Trade-off kapcsolat az átviteli ráta (fertőzőképesség) és a gazda élethossz között	Megalapozza az „optimális virulencia” függését a gazda halálozási rátájától	A tünetek (morbilitás), mint hasmenés, köhögés, bakteriuria segítik az átvitelt
A gazda egészségi állapotának detektálása	Szükséges ahhoz, hogy a parazita érzékelje a szelekciós rezsim változását	A gazda stresszmolekuláinak érzékelése aktiválja a virulens fenotípust (Zaborina et al., 2007)
Alternáló szelekciós rezsim (halálozási mintázatok) a gazda populációban	Lényeges, hogy szelekciós nyomás legyen mindkét rezsim részéről (alacsony, illetve magas virulencia preferálása)	Hosszú öregkor az emberben
A mikrobiom összetétel variabilitása az egymással kapcsolatban álló gazda egyedek között	Fontos ahhoz, hogy a gazdák közötti átvitel erősen függjön a fertőzőképességtől	Nagy kompozíciós variabilitás az emberi populációban (HMBC, 2012), akár a családon belül is (Song et al., 2013)

2. táblázat. Azon feltételek listája, amelyek szükségesek a „mikrobiom-zendülés” létrejöttéhez az evolúció során. (Rózsa et al., 2015 nyomán).

Az emberekben, és természetesen a többi fajban is a „mikrobiom-zendülés” ellen létrejöhetnek különböző ellenadaptációk, amelyek például interferálnak a szimbionták érzékelési mechanizmusaival, torzítva a hiteles információszerzést a gazda egészségi állapotáról, vagy olyan baktériumok szaporodását segítik, amelyek elnyomják a zendülést kiváltó törzsek aktivitását (Antunes et al., 2014). Érdekes, hogy ha egérben megnő különböző bakteriális molekulák szintje, akkor a szervezet elkezd ún. fukozilált fehérjéket előállítani, amelyek képesek a bélpatogén szimbionták virulencia génjeinek aktivitását szabályozni (Hawkes et al., 2000).

A rokonoknak nyújtott altruisztikus segítség miatt idősekben is lehet arra szelekció, hogy a szervezet akadályozza a „mikrobiom-zendülés” kialakulását. A korai társadalmakban az

idősek tevékenysége rendkívül értékes volt, hiszen az akkori tudást ők gyűjtötték, tárolták és terjesztették a közösség tagjai között, továbbá hathatós segítséget nyújtottak az unokák nevelésében, ami egy (majdnem) kizárólagosan emberi jellemvonásnak tűnik (Hawkes et al., 2000).

3.2.3 A hipotézis predikciói

Az általunk kidolgozott „mikrobiom-zendülés” hipotézis további (másodlagos) emelkedést jósol halálozásban akkor, amikor a halálozás valamilyen elsődleges ok (öregkor, betegség, vagy valamilyen súlyos sérülés) miatt már amúgy is megemelkedik. A másodlagos emelkedés becslésében, vagy kimutatásában azonban nehézséget jelent, hogy az elsődleges ok kvantitatív jellemzőiről szinte semmilyen információval nem rendelkezünk. Sajnos még az egységnyi kórokozóra (kórokozószintre) jutó patogenitás (amit, a szakirodalom parazitánkénti patogenitásként ír le (Raberg és Sjernman, 2012)) sem jó mérőszám, hiszen a legyengült immunrendszerű gazdában ez a fajlagos virulencia is változhat. Tehát ha hiteles információhoz akarunk jutni, akkor a „mikrobiom-zendülés” molekuláris mechanizmusaira kell koncentrálnunk, és ezeket a paramétereket kell mesterségesen manipulálnunk. Kiváló teszt lehetne, ha összehasonlítanánk az egészséges/fiatal, illetve beteg/öreg páciensekből származó mintákban a virulencia gének expresszióját, illetve *in vitro* vizsgálatokban a patogenitásuk közötti különbségeket.

A hipotézisünk szerint a virulencia növekedése nem a legyengült immunrendszer kontrollvesztésének közvetlen következménye, hanem közvetett módon a szimbionták virulencia faktorokat kódoló génjeinek fokozott működéséből fakad. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy a fenti két hipotézis nem zárja ki, hanem kölcsönösen kiegészítheti egymást. Például a legyengült immunrendszer miatt a patogének felszabadulnak a kontroll alól és szaporodni kezdenek, majd ezt *quorum sensing* segítségével érzékelve aktiválják a virulencia faktoraikat (Rutherford és Bassler, 2012; Albuquerque et al., 2013). Ha a továbbiakban találunk ilyen egyértelmű mechanizmusokat, akkor ezek célzott gátlásával igazolhatnánk a hipotézisünket: a mortalitásnak ebben az esetben úgy kellene csökkennie, hogy közben a az adott baktériumfaj populációjának növekedése változatlan marad. Ezen megközelítés életképességét már igazolták állati *P. aeruginosa* törzsek modelljein, amelyek valóban fakultatív viselkedést mutattak (Zaborin et al., 2014).

A gazdafajok tekintetében az elmélet elsősorban olyan hosszúéletű fajokra alkalmazható, amelyek életük vége felé exponenciálisan növekedő halálozást mutatnak. A nagyméretű emlősök és néhány madárfaj ebbe a kategóriába tartoznak, míg a hüllők és növények görbéje lapos lefutást mutat idősebb korban (Jones et al., 2014).

A szimbionta tekintetében ez a hipotézis azon fajokra alkalmazható, amelyek képesek perzisztensen jelen lenni a gazdában, és a hordozók egészségi állapotának megfelelően növelni a replikációs rátát, vagy a transzmisszibilitást. Ebbe beleértjük azokat az ártalmatlan, vagy egyenesen előnyös baktériumokat, amelyek domináns szerepet töltenek be a béltraktusban, ugyanakkor egyszerű módon hasmenéssel képesek elhagyni az adott gazdaszervezetet, és így új egyedeket fertőzni. Természetesen ez a hipotézis ugyanúgy érvényes lehet további perzisztens vagy látens patogénekre, például a herpesz- és hepatotropikus vírusokra, spirochétákra (Lyme-kór, szifilisz), parazitikus egysejtűekre (toxoplasmosis, malária), és végül az élősködő férgekre.

Végül meg kell jegyeznünk, hogy a virulencia növekedése az idősebbekben vagy krónikus betegekben lehet a gazdán belül zajló adaptív genetikai evolúció eredménye is (Gay et al., 2006; Margolis és Levin, 2007), ennek azonban az a feltétele, hogy a megnövekedett virulencia a gazdán belüli kompetícióban előnyt nyújtson a kórokozó számára. Ezzel szemben a „zendülés” elmélete a hatékony átvitelre, azaz az egyedek közötti szinten ható szelekción alapszik. Meg kell jegyeznünk, hogy a szelekció eme két szintje kapcsolódik egymáshoz. A zendülés képessége nemcsak fenotípusos plaszticitással jöhet létre, hanem úgy is, ha a magasabb szinten ható szelekció a virulencia evolvabilitását növeli, és így a gazdán belüli szelekciós feltételek megváltozásával akár gyors genotípus-evolúcióval is megvalósulhat (majd új, egészséges gazdába kerülve visszafordulhat) a zendülés. A két kategóriát elkülöníthetjük, ha sikerül a mutációs útvonalat vagy a fenotípusos plaszticitás mechanizmusát azonosítani.

3.2.4. A hipotézis további következményei

A hipotézisünk azt állítja, hogy amikor az egészségünk megrendül, öregség vagy súlyos betegség miatt, akkor állapotunkat tovább rombolhatja az eredetileg együttműködő mikrobiomunk „árulása”. Azonban ez a szövődmény abszolút észrevétlen maradhat, hiszen a

kondíció további romlását az alapprobléma számlájára írják, nem pedig a megváltozott mikrobioméra. Ezen mechanizmusok tisztázása új utakat nyithat, mind az öregedés, mind pedig a kritikus sérülések egészségügyi kezelésében. A „zendülés” inicializálásban kulcsszerepet játszó mikróbatörzsek elleni célzott profilaxis megszakíthatja az ördögi kört a zendülők és a romló egészség között, javítva ezzel a betegek túlélési esélyeit. Az axióma, miszerint helytelen megelőző antibiotikus kezelést alkalmazni a gyógyszer-rezisztencia kialakulásának veszélye miatt, újraértékelésre kerülhet a jelen elképzelés fényében (Classen et al., 1992). Továbbá a virulenciát átkapcsoló mechanizmusok felderítésével a jövőben lehetővé válhat ezek direkt gyógyszeres befolyásolása is.

Figyelembe kell vennünk, hogy ha dominószerűen átkapcsol a mikrobiom számos tagja, akkor ez az állapot stabilizálódhat, és akkor sem feltétlenül szűnik meg, ha az alapprobléma már eltűnt. Az átkapcsolt mikrobiom önmagában elég lehet a legyengült állapot fenntartására, ezzel megakadályozva a visszakapcsolást, és jelentősen rontva a beteg felépülésének esélyét.

Ehhez kapcsolódhat az a megfigyelés, hogy azok, akik túléltek egy kórházi szepszist, még hónapokig vagy akár évekig megnövekedett halálozást mutatnak (Agnus és van der Poll, 2013). Ezt az ún. „krónikus kritikus betegséget” (*chronic critical illness*) más akut állapotok, például tüdőszérülés is előidézhetik, és az ezzel járó állandó szisztémás gyulladás (Cox, 2012), megváltozott, virulens állapotban tarthatja a mikrobiális rezsimet. Elméletileg a célzott beavatkozások megszüntethetik ezt a patológiás rezsimeltolódást, és ezáltal lehetővé válik a teljes felépülés. A hipotézis azt is jósolja, hogy a betegekből, öregekből továbbadódó szimbionták virulensen aktív állapotban vannak, és időbe telik, amíg az egészséges új gazdában visszaáll az alapállapot.

A rákos betegek feltételezett haláloka az extrém fogyás (*wasting*), amely kapcsolatban állhat a kóros mikrobiom által fenntartott folyamatos gyulladással, mint lehetséges patomechanizmussal (Bindels és Delzenne, 2013). Ez felveti annak lehetőségét, hogy a rák mint elsődleges ok által kiváltott „mikrobiom-zendülés” közvetlenül hozzájárul az érintettek elhalálzásához.

A virulenciaváltások magyarázhatják az ismert testi ok nélküli „utánahalásokat”, amikor a partnerkapcsolat egyik tagja korábban hunyt el, mint a másik (Kaprio et al., 1987). A stressz és a pszichoszomatikus problémák együttese kiválthatja a mikrobiom zendülését (Cole, 2014), de természetesen más patomechanizmusok is szerepet játszhatnak, például a takotsubo kardiomiopátia (Akashi et al., 2010), vagy más néven „összetört szív szindróma”. Meg kell jegyeznünk érdekességgéppen, hogy a norepinefrin, amely alapvetően kapcsolódik a stresszes állapothoz, elősegíti a *P. aures* biofilmek szervezeten belüli diszperzióját, ami kardiovaszkuláris betegséget indukálhat (Lanter et al., 2014), és ezzel közvetlen módon hozzájárulhat az „összetört szív szindróma” kialakulásához.

Halálozás a nagyon idős emberekben bekövetkezhet spontán, konkrét felismerhető ok nélkül (Periyakoil, 2013) – ezt nevezi a magyar nyelv „végelgyengülésnek”. Az ilyen halálozáshoz a virulens módba átváltó mikrobiom alapvetően hozzájárulhat.

Végül az idős, de jó egészségi állapotú emberek mikrobiomjának vizsgálata segíthet abban, hogy a virulenciaváltásra kevésbé hajlamos mikróbatörzseket találjunk, vagy olyan gazdafaktorokat, amelyek gátolják a mikrobiom zendülését. A legyengült emberek mikrobiomjának átvitelét pedig érdemes akadályozni, mivel az ilyen forrásból származó mikrobák magas virulenciájú állapotban adódhatnak át új gazdaegyedekre.

3.3. A szepszis evolúciós logikája (mint a „mikrobiom-zendülés” egyik speciális esete)

Az általunk kidolgozott „mikrobiom-zendülés” hipotézis azt állítja, hogy szimbionták egy része képes információt gyűjteni a gazdaszervezet egészségi állapotáról, és ha hanyatlást észlelnek, akkor átváltanak kizsákmányoló stratégiára, hogy a hátralévő élettartam során maximalizálják az átvitelt. A szepszis közvetlen kiváltó oka – mind az állatokban, mind pedig az emberben – egy olyan szisztémás (immun)reakció, amely akkor alakul ki, ha az eredetileg steril szervekben, szövetekben mikrobiális fertőzés jelenik meg és terjed szét. Ha a korábban a gazdával mutualista, és/vagy neutrális viszonyban lévő mikrobák indukálják a szepszist – a hordozó egészségi állapotának megromlását követően – akkor ez logikailag tökéletesen illik a

„mikrobiom-zendülés” forgatókönyvbe – kivéve, hogy a klasszikus paradigma szerint a szepszisben elpusztult egyed a mikróbák terjedése számára zsákutcát jelent.

Én itt bizonyítani szeretném, hogy a szepszis valójában nem egy „balszerencsés véletlen” eredménye, hanem a mikrobiom néhány tagja számára evolúciósan adaptív stratégia.

3.3.1. A szepszis, mint „mikrobiom-zendülés” általános jellemzése

A „mikrobiom-zendülés” hipotézis szerint a mikrobiom bizonyos tagjai (mutualisták és kommenzalisták) képesek egy kizsákmányoló stratégiára váltani, ha a gazda egészsége jelentősen leromlott (öregkor, betegség, sérülés miatt), annak érdekében, hogy maximalizálják a rövid távú átvitelt a fennmaradó időben (Rózsa et al., 2015). Hipotézisünk szerint a már eleve legyengült gazdaszervezet egészségét tovább rombolja a „mikrobiom-zendülés”, jelentősen hozzájárulva ezzel az érintett páciensek halálához. Ebben a fejezetben azt fogom bizonyítani, hogy a szepszis bizonyos esetei kiválóan magyarázhatóak a fent felvázolt elképzelés segítségével. Felvetjük, hogy a szepszis, amely egy nem-fertőző állapotnak tűnik, valójában terjed gazdáról-gazdára egy igencsak meglepő módon. A szepszis mind gerinces, mind pedig gerinctelen állatokban előfordulhat, természetesen beleértve az embert is. Ez az állapot a mikrobák exo- és endotoxinjaira adott rendkívül heves szisztémás reakció, amely során a patogének elárasztják az eredetileg steril részeket a szervezetben, mindezt egy nagyon intenzív veleszületett immunválasz kíséretében, amely később a szervek működésének sorozatos leállásához vezet (Lever és Mackenzie, 2007; Vincent et al., 2013). A szepszis és szövődményei a vezető halálokok között szerepelnek a sürgősségi osztályokon, és rendkívül fontos közegészségügyi problémát jelentenek mind a fejlődő, mind pedig a fejlett országokban: a becslések szerint évente legalább 6 millió emberéletet követelnek (Fleischmann et al., 2015). A szepszist kiváltó mikroorganizmusok származhatnak akut fertőzésből, mint például a *Yersinia*, vagy az anthrax esetében, de legtöbbször a bőrünkön és a nyálkahártyán velünk élő „békés” baktériumok okozzák. A leggyakoribb kórokozók a *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, és *Klebsiella* fajok (Lever és Mackenzie, 2007; Vincent et al., 2013; Williams et al., 2004; Agnus és van der Poll, 2013); de az eseteket egy részét gombák is okozhatják, például *Candida* fajok (Wisplinghoff et al., 2004).

A rákos esetek mintegy 10%-a (Williams et al., 2004), továbbá égési sérülések, appendicitis, volvulus stb. végződhetnek szepszissel, amely során az addig kommenzalista, mutualista baktériumok kimutathatóak lesznek a véráramból (Podnos et al., 2002). Meglepő módon az intenzív alvásmegvonás is képes minden látszólagos külső ok nélküli halálos kimenetelű szepszist okozni laborpatkányokon (Everson és Toth, 2000).

Az embereknél elsősorban két csoport érintett a legjelentősebben, a kis súlyú újszülöttek és az időskorúak, de tényezők lehetnek még az egyéb komorbiditások (fertőzés, krónikus betegség) és az immunosuppresszánsok használata (Lever és Mackenzie, 2007; Vincent et al., 2013; Williams et al., 2004; Agnus és van der Poll, 2013).

A szepszis tehát elsősorban olyan embereknél fordul elő, akiknél alulműködik az immunrendszer. Ebből alakult ki a szepszis patomechanizmusának klasszikus elképzelése, mely szerint a jól működő immunrendszer képes korlátozni a mutualista baktériumokat azokra a helyekre, ahol nem okoznak problémát vagy egyenesen a hasznunkra vannak, míg a legyengült szervezet erre már nem képes. Amikor a korlátok megszűnnek, az oppurtunista mikroorganizmusok elárasztják a steril részeket, úgy mint a vérkeringés vagy a központi idegrendszer, majd a túlszaladó immunreakció miatt sorban leállnak a szervek (Singer et al., 2016). Ezt az állapotot nevezzük szepszisnek, a patogenezis itt felvázolt modelljére pedig „klasszikus hipotézis”-ként fogok hivatkozni.

A „mikrobiom-zendülés” hipotézis három pilléren nyugszik (Rózsa et al., 2015). Első, hogy a résztvevő mikroorganizmusok képesek alternatív stratégiák között váltogatni, mint az alacsony és a magas virulenciájú állapotok. Másodszor, az alacsony virulenciájú, akár mutualisztikus állapot a hosszú életű gazdáknak adaptív, míg az idős, illetve beteg hordozókban a magas virulenciájú stratégia maximalizálja a reziduális transzmissziót. Harmadszor, a mikroorganizmusok rendelkeznek különböző detektáló mechanizmusokkal, amelyek segítségével képesek adaptív módon meghatározni a hosszú, illetve rövid távú stratégia közötti optimális váltást.

Ez a három pillér tekinthető a „mikrobiom-zendülés” mechanizmusának, hajtóerejének és közvetlen „kapcsolójának”. A szepszist tekintve a mechanizmus (átváltás) egyértelműen felfedezhető azokban az esetekben, ahol a szepszist korábban ártalmatlan

mikroorganizmusok okozzák. A potenciális átkapcsoló, azaz detektáló mechanizmusokat már a disszertáció korábbi részeiben alaposan tárgyaltuk (a Rózsa et al., 2015 cikkhez kapcsolódóan), ezek a szepszist kiváltó mikroorganizmusokra is érvényesek lehetnek.

A dolgozat eme részében arra teszek kísérletet, hogy megtárgyaljam az evolúciós hajtóerőt, amely a szepszis számos esetére érvényes lehet, vagyis rámutassak a szepszis evolúciós logikájára, amely a rövid távú átvitelt tesz lehetővé, a mikrobiom számos tagja számára adaptív módon.

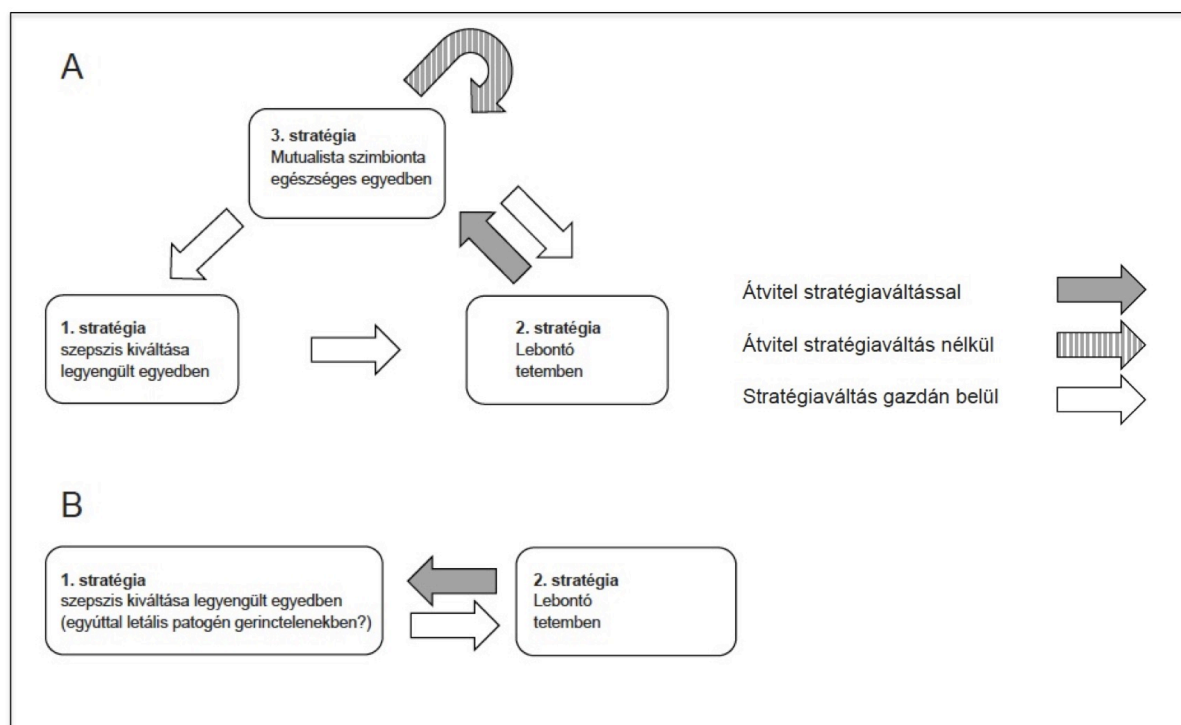
A szepszis során a mikroorganizmusok elhagyják azon anatómiai régiókat, amelyekre az elterjedésük egészséges egyedben korlátozódik, és innen szétterjednek, megszállva szinte az egész szervezetet – ez tulajdonképpen az agresszív fenotípusra történő átváltás. Emberekben és egyéb gerincesekben ez a vér- és nyirokrendszeren keresztül valósul meg. A súlyos szepszis és a szeptikus sokk során a szervek sorban leállhatnak, ami orvosi beavatkozás nélkül gyakran a beteg halálához vezet.

A szisztémás szétterjedés maximalizálja a szepszist kiváltó mikroorganizmus-klón számára a test kolonizációját, amivel lehetővé teszi a jövőbeni holttest ezen mikrobák általi lebontását. A rivális klónok, amelyek kimaradtak a „zendülésből”, hátránnyal indulnak a hulla lebontásáért, az erőforrások felhasználásáért folyó versenyben. Természetesen a korábbi békésen együtt élő baktériumok számára akkor is érdemes átváltani lebontó üzemmódba, ha a gazdaszervezet az fent említett okoktól függetlenül fog elhalálozni.

Azt próbáltuk bizonyítani, hogy a békés mikrobiom átváltása szepsziszre adaptív folyamat lehet, mert segíti a hullából történő terjedést. Az érintett mikrobáknak képesnek kell lenniük arra, hogy két alternatív átviteli utat is használjanak, amelyek egyes esetekben nem függetlenek egymástól, hanem egymást követően érvényesülnek. Az egyik út alacsony számú propagulum átvitele, alacsony intenzitású, de hosszú távú terjedés az élő gazdából, a másik pedig magas intenzitású, rövid távú terjedés a holttestekből. A két átviteli mód evolúciós logikája megérthető a közgazdaságtanban alkalmazott költség-haszon megfontolás analógiájával. Ha a befektetés biztonságban van, akkor a mikrobáknak megéri a hosszú távú stratégiára berendezkedni, azonban ha ez veszélybe kerül (betegség, sérülés stb. miatt),

akkor a legjobb megoldás azonnal felélni az egész „tőkét”. Ez a szepszis esetében a gazda gyors megölését, és tetemének szaporodásra történő azonnali felhasználását jelenti.

Ez alapján kijelenthetjük, hogy a szepszis kialakulása (legyengült szervezetekben, fakultatív patogén mikróbák által, amelyek képesek hullából terjedni) tökéletesen illik „mikrobiom-zendülés” koncepcióba (Rózsa et al., 2015). A fakultatív patogének képesek lehetnek érzékelni a gazdát érő stresszt, és a romló egészségi állapotot, majd ezután átkapcsolnak virulens üzemmódba, hogy szepszis indukáljanak, amivel maximalizálják a reziduális átvitelt. Ezekben az esetekben a szepszis kiváltásának képessége evolúciós adaptáció eredménye, nem pedig a gazdán belüli szétterjedés „balszerencsés” mellékhatása. A mikroba életvitel-stratégiája pedig a *mutualista – letális patogén – lebontó/hullából terjedő – újra mutualista* átkapcsolási sorozattal jellemezhető (2A ábra), ami nem „véletlen”, hanem egy korábban nem felismert fenotipikus plaszticitás eredménye.



2. ábra. Az evolúciósan adaptív módon szepszist okozó mikroorganizmusok életvitel-stratégiái. (A) A „mikrobiom-zendülés” logikájához illeszkedik a stratégiaváltás mutualista, patogén és – a tetemből terjedést biztosító – lebontó stratégiák között. (B) Konstitutívan patogén mikróbák számára is adaptív lehet a szepszis kiváltása, ha képesek a tetemből hatékonyan tovább fertőzni (pl. virulens anthrax).

3.3.2. A szepszis, mint „mikrobiom-zendülés” predikciói és tesztelhetősége

Az alábbiakban az elméletünk alátámasztására végigveszem a szepszis több aspektusát, megmutatva, hogy számos tulajdonság sokkal megalapozottabban magyarázható az adaptív, mint a „klasszikus” hipotézis keretén belül.

A szepszist okozó mikroorganizmusok szerepe a tetemek lebontásában

Ha azt feltételezzük, hogy a szepszis a mikrobák adaptív átkapcsolási stratégiájának eredménye, abból az következik, hogy a fakultatív patogének részt kell, hogy vegyenek a holttest lebontásában, és a hullából továbbterjedve újabb egészséges gazdákat fertőzhessenek meg. Ezzel ellentétben a szepszis „klasszikus hipotézise” nem szolgál semmiféle specifikus predikcióval. Ha a szepszis a hanyatló immunológiai védelem egyenes következménye lenne, bármely mikróba képes lehetne a betegség kiváltására, továbbá egyik sem nyerne semmit a hullából történő terjedéssel.

Sajnos kevés adat áll rendelkezésre a szepszisben elhunyt páciensek tetemének mikrobiális összetételéről. Azonban az a kevés információ, amely a tetemek lebomlásának folyamatáról rendelkezésünkre áll, arra utal, hogy a folyamatot nem a vízből, iszapból, talajból, azaz a külső környezetből származó mikrobák irányítják (bár természetesen ezek is hozzájárulhatnak a folyamathoz (Lauber et al., 2014)), hanem az egész „bentről kifelé”, a szervezetben a halál előtt is jelen lévő mikrobák döntő szerepével zajlik.

Ez a jellemző a nematodákra (Cabreiro és Gems, 2013), ízeltlábúakra (Butler et al., 2015), és az emberre is (Hyde et al., 2013; Palmiere et al., 2015; Can et al., 2014), ahol a lebontásért ténylegesen a saját mikrobiom tehető felelőssé. Érdeemes megjegyezni, hogy ezek a mikroorganizmusok a folyamat lezárása után akár 24 hétig életképesek maradnak a környező talajban (Cobaugh et al., 2015).

Kutatások bizonyítják, hogy az emberi tetemek lebontásának kezdeti lépéseit olyan baktériumok vezetik, mint az *S. aureus*, *P. aeruginosa*, valamint *Enterobacteriaceae* fajok (pl. *E. coli* vagy *Proteus* fajok) (Hyde et al., 2013; sajnos a halál okát a tanulmány nem adta meg). Egy másik tanulmány szerint a jelentős részben lebomlott tetemek gerincfolyadékából

kitenyészthetőek a *S. pneumoniae* életképes izolátumai (Palmiere et al., 2015). Ezek a fajok jelentősen átfednek a szepszisben résztvevő oppurtunista baktériumokkal (Lever és Mackenzie, 2007; Vincent et al., 2013; Williams et al., 2004; Agnus és van der Poll, 2013).

A szövetek redox-potenciáljának csökkenése folytán, a mikroaerofil baktériumok és anaeróbok fontos szerephez jutnak a bomló hullában. Ilyen fajok például a *Clostridiumok*, *Lactobacillusok* (Kaufman et al., 2013), és a *Bacteroidesek* (Cobaugh et al., 2015). Ezen tevékenységük mellett ezek a mikroorganizmusok fontos tagjai az emberi mikrobiomnak is (a *Lactobacillusok*at, mint probiotikumokat szokták emlegetni), és időnként a traumatikus sérüléseket szenvedett, vagy sebészeti eljáráson átesett páciensekben szepszist okozhatnak (Kaufman et al., 2013; Kochan et al. 2011).

Továbbá a hulla lebontásában nemcsak a baktériumok, hanem bizonyos gombafajok is jelentős szerepet játszanak: elsősorban *Candida* fajok, amelyek szerves részét képezik az egészséges emberi mikrobiomnak, és elsősorban a bőrfelszínen és a mukozális felületeken lelhetők fel, de egyúttal a gombás fertőzés eredetű halálozások zöméért felelősek (Pfaller és Diekema, 2007), és a negyedik legfontosabb halálokot adják a kórházi vérbeli fertőzésekben az Egyesült Államokban (Wisplinghoff et al., 2004). Emellett a *Candida* fajok a humán tetemek lebontásában is fontos szerepet játszanak (Martínez-Ramírez et al., 2013).

A lebontók, eltérően a klasszikus kórokozóktól, nem képesek test-test kontaktussal, vagy vérszívó vektorok segítségével terjedni, hanem ez a folyamat inkább víz-, vagy talaj mediált átvitellel valósulhat meg. Ezt alátámasztandó kiderült, hogy számos szepszist indukáló mikroorganizmus (*Bacteroides* fajok, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* fajok, *Clostridiumok*, *Lactobacillusok*, *Candida* fajok, és a *S. pneumoniae*) megfertőzhetik a vízkészleteket, vagy a talajt (Cobaugh et al., 2015; Evstigneeva et al., 2009; Schulz et al., 2012).

Azt feltételezzük, hogy ha ezek az organizmusok egy új, egészséges gazdába jutnak, akkor elsősorban ismételten mutualista stratégiára váltanak.

A gazda keringési rendszerének szisztémás fertőzése

A patogén, parazita vagy mutualista szervezetek jellemzősen korlátozott anatómiai régiókban helyezkednek el a gazdaszervezetben. Például más-más baktériumközösségek

találhatóak a bélben, a tüdőben, az urogenitális rendszerben stb., továbbá a gazdának is érdeke, hogy olyan helyekre szorítsa ezeket a szervezeteket, ahol hasznot hajtanak, de legalábbis minimalizálják a károkozást.

Másrészről a patogének számára is adaptív lehet, hogy korlátozzák az előfordulásukat, például hogy védve legyenek az immunrendszer támadásaitól, vagy korlátozzák a virulenciájukat (Reicziegel és Rózsa 1998). Ezek a szabályok azonban nem érvényesek a szaprobiotikus szervezetekre, ahol a cél a tetem minél nagyobb felületen történő lebontása, amellyel biztosítják a hatékony szaporodást, majd a további terjedést. A szepszisre pedig valóban jellemző, hogy a vérben oppurtunista gombák és baktériumok jelennek meg és terjednek szét (Otto et al., 2011). Ez magyarázattal szolgálhat arra is, hogy a különböző szerveket a lebontási folyamat során miért ugyanolyan mikroorganizmus közösségek dolgozzák fel (Can et al., 2014), annak ellenére, hogy eredetileg a mikróbák összetétele testtájanként különböző volt.

A „klasszikus modell” szerint a baktériumok vér- és nyirokerek endotéliumán történő áthatolása a gyengülő gazdavédekezés következménye. Mivel a modell szerint ezt nem követi új gazdára történő átvitel, ezért nem várhatjuk, hogy a patogének specifikus mechanizmusokkal rendelkezzenek ennek véghezvitelére.

Ezzel ellentétben, ha az invázió „mikrobiom-zendülés” eredménye, akkor ebben az esetben azt várjuk, hogy a bakterémia és a fungémia esszenciális része a folyamatnak, és ennek következtében aktív, specifikus mechanizmusokat feltételezhetünk. Érdekes módon a szepszis kórokozói (pl. *S. pneumoniae*, *E. coli*, és *S. aureus*) képesek diverz és nagyon fejlett módszerekkel kölcsönhatásba lépni az endotélium sejtjeivel. Például helyi gyulladásos reakciókat vagy koagulációs folyamatokat indukálnak, és módosítják az endotél sejtek plazmáját és kapcsolódását, hogy specifikusan kötődhessenek, majd áttörhessék ezt az akadályt (Lemichez et al, 2010).

A szepszis kiváltásában szerepet játszó toxinok

Számos a szepszisben részt vevő baktérium termel entero- és neurotoxinokat (Popoff és Poulain, 2010), és úgy tűnik néhány ilyen toxin aktívan és közvetlenül részt vesz a szindróma

kialakulásában (Choi et al., 2016; Qin et al., 2017). A klasszikus megközelítés szerint ezek a molekulák egyéb funkciókra evolválódtak, és toxicitásuk független mellékhatás csupán.

Ezzel ellentétben a „mikrobiom-zendülés” azt jósolja, hogy ezek a toxinok adaptív szerepet játszanak. Ezt a nézetet támasztja alá, hogy a szepsziszbaktériumok toxinjai rendkívül nagy hatóerejűek (néhány közülük a legveszélyesebb biomérgek közé tartozik), és ilyen toxinok több, nem rokon fajban is előfordulnak, amelyeket egyedül az köt össze, hogy kiválthatnak szepszist. Mindez arra utal, hogy a magas virulencia, és a képesség, hogy szepszist okozzanak, valójában nem mellékhatás, hanem adaptív (konvergens) evolúció eredménye. Érdeemes megjegyezni, hogy a *Bacteroides fragilis* baktériumban a toxintermelés indukálható (Choi et al., 2016) – ez közvetlen mechanizmust jelent a magas virulenciájú állapotba történő váltás képességére, ami a „mikrobiom-zendülés” egyik kritériuma.

A mikrobiom-zendülés mechanizmusainak megléte

Amint korábban kifejtettem, a „mikrobiom-zendülés” forgatókönyve szerint a mikroorganizmusoknak rendelkezniük kell a megfelelő detektáló mechanizmusokkal, amelyek segítségével érzékelhetik a gazda egészségi állapotát, és egyúttal képesnek kell lenniük alacsony és magas virulenciájú stratégia közötti átváltásra. Így predikcióként megfogalmazható, hogy amennyiben egy szepszist kiváltó organizmus a „mikrobiom-zendülés” adaptív hajtóereje által rendelkezik a szepszis kiváltásának képességével, akkor benne molekuláris detekciós mechanizmusokat és célzott epigenetikai kapcsolókat kell találnunk. Ha ellenben a szepszis csak egy nem adaptív mellékhatás, akkor ezek a komplex és költséges molekuláris mechanizmusok nem alakulhattak volna ki. Az indukálható toxintermelés egy lehetséges példa, de a legtöbb esetben további kutatásokra lesz szükség a predikció tesztelésére, ami a jövőben jobban kirajzolja majd az elméletünk érvényességi körét.

Koordinált zendülés

Nyilvánvaló, hogy egyetlen mikroba nem képes szepszist kiváltani, vagy egymaga teljesen monopolizálni egy bomló tetemet. Feltételezhetjük, hogy a zendülés kiváltásához a

mikroorganizmusok nagyobb csoportjának koordinált stratégiaváltására van szükség. Ez a szinkronizáció alapulhat az ún. *quorum* molekulák termelésén és érzékelésén. Számos példát ismerünk arra, hogy *quorum sensing* rendszerek fontos szerepet játszhatnak a virulenciagének expressziójának szabályozásában, olyan baktériumokban is, amelyek képesek szepszist okozni (Boyen et al., 2009; Vogt et al., 2015). Érthető okokból az ilyen koordináló mechanizmusok elsősorban akkor jelentenek evolúciós előnyt, ha egy baktériumtörzs tagjai között működnek (Czárán és Hoekstra, 2009). Néhány esetben valamennyi információcsere különböző fajok között is előfordul, ez azonban korlátozott mértékű (Diggle et al., 2007). Ez az evolúciós logika kiválóan magyarázza, miért messze sokkal gyakoribb az egy-, mint a többfajos szepszis előfordulása (Lin et al., 2010). Az utóbbi csupán az esetek csak 4%-24%-át adja (Faix és Kovarik, 1989; Pammi et al., 2014), noha az adott gazdában számos szepszist kiváltani képes baktériumfaj él együtt egyszerre.

A „mikrobiom-zendülés” teória ugyanakkor azt jósolja, hogy a zendülés folyamata önerősítő jellegű (Rózsa et al., 2015): ha a mikrobiom egy része „fellázad”, az tovább rontja a gazdaszervezet állapotát, így növelve annak az esélyét, hogy további mikroorganizmusok is átváltsanak virulens stratégiára. A szepszis esetében azonban úgy tűnik, hogy a rivális fajok sok esetben nem tudnak időben reagálni, és hasznot húzni a gazdaegyed halálából. Ez arra utal, hogy a szepszist indukáló klónon belül nagyon gyorsan történhet a stratégiaváltás, ami szintén azt erősíti, hogy evolúciósan adaptív képességről lehet szó. Azt feltételezzük, hogy azok a mikrobák, amelyek nem elég gyorsak a szeptikus disszeminációban, később hátrányt szenvednek a tetem lebontásáért folytatott versenyben.

Ezzel ellentétben a klasszikus elmélet semmilyen koordinációs mechanizmust nem jósol, még egy fajon, törzsön belül sem.

Gazdaspecificitás

A klasszikus hipotézis nem szolgál semmilyen előrejelzéssel arra nézve, hogy a szepszist kiváltó mikroorganizmusok mennyire lehetnek szűk gazdaspecificitásúak, vagy éppen generalisták (azaz sok fajt fertőzni képesek).

A zendülés perspektívájából nézve azonban azt várnánk, hogy a szepszist okozó mikróbák nem szűk specificitásúak, például az emberben szepszist okozó fajok nem csak az emberi fajt képesek fertőzni. A nekrofóbia nagyon elterjedt jelenség az emlősök között, beleértve az embereket is. A hullákkal történő érintkezés már jóval a mikroorganizmusok felfedezése előtt viszolygást váltott ki. A legtöbb kultúrában a holttesteket vagy elásták, vagy elhamvasztották. Ez a gyakorlat egyértelműen gátolja a hullából terjedést, és így az elméletünk logikája szerint megszüntetné azt a szelekciós előnyt, amit a fakultatív kórokozók számára a szepszis kiváltásának képessége jelent. Ebből az következne, hogy a kizárólagosan emberre specifikus mikróbáknak el kellene veszteniük a szepszis okozásának képességét. A helyzet valójában az, hogy a humán szepszist okozó patogének egyáltalán nem gazdaspecifikusak. Mivel nagy számban fordulnak elő mind egyéb gerincesekben, mind gerinctelenekben, ezért az olyan emberi szokások, mint temetés és a hamvasztás nem jelentenek túl nagy szelekciós ellenerőt.

Az elmélet tesztelhetősége

A szepszis klasszikus, illetve „zendülés alapú” elméletének összevetését a 3. táblázatban foglaltam össze. A pontok párhuzamosan mutatják be a klasszikus teória nem-specifikus általános előrejelzéseit, kontrasztba helyezve a zendülés alapú elmélet nagyon is adaptív jóslataival.

Jelenség	Klasszikus hipotézis	A szepszis, mint „mikrobiom- zendülés”
A mikrobiom mely fajai képesek szepszis előidézni?	Random	Főleg azok a fajok, amelyek képesek a holttestekből tovább terjedni
A szepszist okozó baktérium fitnessét hogyan befolyásolja a szepszis?	Semmilyen vagy negatív következményekkel jár (a gazda evolúciós zsákutca)	Pozitív hatás, a hullából terjedésnek köszönhetően
Szisztémás invázió	Véletlenszerű/oppurtunista; a gazdában zajló változások idézik elő	A mikrobák aktív mechanizmusainak köszönhető
A szepszisben szerepet játszó toxinok	A toxikus hatás más funkciókra evolválódott molekulák mellékhatása	A toxinok egyetlen funkciója, hogy megöljék a gazdát
A gazda egészségének detektálására szolgáló, ill. stratégiaváltó mechanizmusok megléte	Nincsenek jelen	Jelen vannak
A legtöbb szepszist egyetlen baktériumtörzs vagy -faj idézi elő	Mivel (véletlen lehetőséggel) egyetlen törzs vagy faj jut át a szisztémás keringés védőgátján	Mivel a kórokozók koordinált kommunikációt folytatnak le a klón tagjai között
A mikrobák gazdaspecifitása	Nincs jóslás: lehetnek generalisták vagy specialisták	Generalisták, nem humánspecifikusak

3. táblázat. A szepszis klasszikus, illetve „zendülés alapú” elmélete alapján kapott predikciók összevetése.

Az egyes pontok külön-külön tesztelhető predikciókat tartalmaznak, amelyek alapján későbbi kísérletekkel tisztázható lesz az elméletünk érvényességi köre.

Az egyik legfontosabb vizsgálat a szepszisben elhunyt személyek (vagy egyedek) holttestében, tetemében kialakuló mikrobiális összetétel pontosabb meghatározása lesz. Az elméletünk alapján azt várjuk, hogy az a mikroba, amely a szepszist kiváltotta, előnyhöz jut a többi mikroorganizmussal szemben, és domináns szerepet tölt be a lebontás folyamatában,

majd nagy mennyiségű spórát, vagy terjedésre alkalmas egyéb propagulumot bocsát ki a környezetbe. Jelenleg nagyon kevés kvantitatív adattal rendelkezünk a bomló tetemből a környező talajba kerülő baktériumok és gombák mennyiségéről, vagy akár arról, hogy ez a disszemináció mekkora az egészséges mikrobiom esetében, az egész (egészséges) élettartamra vonatkozóan. Ez az információ segítené a mutualisztikus, illetve a hullából terjedés hatékonyságának összevetésében. Habár az utóbbi lehetőség csak egy rövid ideig áll rendelkezésre, magas intenzitása miatt a teljes átvitelhez mégis jelentősen hozzájárulhat.

A hipotézisünk feltételezi, hogy a normális esetben mutualisztikus, vagy legalábbis nem virulens tagjai a mikrobiomnak akkor indukálnak szepszist, amikor a gazdaszervezet túlélési esélyei jelentősen leromlanak, és ennek érzékeléséhez a mikrobák monitorozzák a hordozó egészségi állapotát. Az érzékelés mechanizmusának lehetőségeit (pl. gazda stressz-asszociált hírvivő molekuláinak érzékelése) a 3.2.2 fejezetben tárgyaltam. Ilyen mechanizmusokat kell majd célzottan keresni a szepszist kiváltó fakultatív patogénekben is. Végül a szisztémás invázió, illetve a mikrobák közötti kommunikáció mechanizmusai is célzottan kutathatók.

A hipotézisünk azt is előrevetíti, hogy ugyanaz a fakultatív patogén sokkal virulensebb, ha tetemből adódik tovább, mint ha egészséges gazdából származik, mivel a hullában a szepszist indukáló állapot áll fenn, míg a másik esetben a mutualisztikus/kooperatív forma működik. Ennek a jelenségnek egy lehetséges példája a virulens *Strongyloides* hiperinfekciós szindróma, ami akkor fordul elő, amikor ezek az egyébként a kommenzalista parazita férgek szervtranszplantációval holttestből kerülnek át új hordozóra (Marcos et al., 2008).

Ugyanez a logika magyarázhatja, miért jelentenek gyakran veszélyes fertőzési forrást (pl. jellemzően vérmérgezés kockázatát) a bomló tetemek. Amikor a lázadó tengerészek éppen elsüllyesztettek egy hajót, nem szerencsés felvenni őket a fedélzetre... A virulencia eltérő szintje az egészséges hordozóból, illetve tetemből származó fertőzések között szintén szisztematikusan tesztelhető lesz.

Végül azt jósoljuk, hogy a szepszist okozó zendülő mikrobiom képes alternatív génexpressziós mintázatokat produkálni, amelyek a mutualista, illetve patogén működési módnak felelnek meg, az átkapcsolás pedig komplex, szigorú genetikai kontroll alatt áll. Ez a

predikció transzkriptómelemzéssel, valamint a genetikai regulációs hálózatok feltárásával szintén tesztelhető lesz.

3.3.3. Az elmélet korlátai

Egyértelműen kijelenthetjük, hogy nem minden szepszis zendülés eredetű. A „mikrobiom-zendülés” logikája nem teljesülhet olyan kórokozókra, amelyek nem vesznek részt a tetem lebontásában, vagy amelyek nem részei a normál (egészséges) mikrobiomnak (mint például az anthrax vagy a pestis kórokozói). A *Bacillus anthracis* virulens törzsei például hatékonyan terjednek tetemből, hosszú ideig fertőzőképesek maradnak a talajban (Van Ness, 1971; Van Ert et al., 2007), és részt vesznek a lebontó folyamatokban (Dragon és Rennie, 1995), viszont nem képesek a gazdával való mutualisztikus együttélésre. Ezen patogének életmenet stratégiája a jóval egyszerűbb *letális patogén – lebontó (tetemből terjedő) – letális patogén* ciklus (2B ábra), amely tág értelemben a parazitoid életformával analóg.

Azt is fontos megjegyeznünk, hogy a szepszis két lehetséges magyarázata – az immunrendszer gyengülésének véletlen mellékhatásaként, illetve a kiváltó mikróbák adaptív stratégiaváltásaként – korántsem zárja ki egymást. A klasszikus hipotézis érvelésének alighanem igaza van abban, hogy a gazdaszervezet gyengülő védekezési képessége elősegíti a patogének szisztémás elterjedését – függetlenül attól, hogy ez egybeesik-e vagy sem a kiváltó kórokozók adaptív érdekeivel. Ezért a „mikrobiom-zendülés”, ha valóban szerepet játszik a szepszisben, akkor sem önmagában, hanem az azonos irányú immunológiai hatással összeadódva érvényesül – így a két hatást egymástól elkülöníteni meglehetősen nehéz feladat.

Erre kiváló példa, hogy a szepszissel gyakran jár együtt neutropénia (a neutrofil granulociták számának csökkenése), amire logikus magyarázat lehetne, hogy az immunválasz gyengülése a kiváltó oka lehetett a szepszisnek. Úgy tűnik azonban, hogy a neutrofil granulociták számának csökkenése nem oka, hanem következménye a szepszisnek (Christensen és Rothstein, 1980), és számos esetben a kórokozók által célzottan termelt toxinok számlájára írható (do Vale et al., 2016).

3.3.4. Kitekintés

Ebben az utolsó alfejezetben csokorba gyűjtök néhány megfigyelt jelenséget, illetve korábbi elméletet, amik kapcsolódnak a szepszis általunk megfogalmazott adaptív elméletéhez.

Evolúciós szempontból különösen érdekes példa a komodói sárkány szájának szepszist okozó baktériumflórája (Bull et al., 2010). Ebben az esetben a kórokozók a következő ciklust futják be: *mutualista* (a hüllőben) – *letális patogén* (a zsákmányállatban) – *lebontó/hullából terjedő* – ismét *mutualista* (megint a hüllőben). A szerzők hipotézise szerint a szepszist okozó baktériumok és a varánuszok közötti kapcsolat kölcsönös előnyökkel jár: a varánuszok a baktériumok vektoraként működnek, a mikróbák pedig lassan ható méregként, amely javítja a predáció sikerét. A tanulmány (Bull et al., 2010) kifejti, hogy a komodói sárkány életmenetének mely különleges sajátosságai játszhattak szerepet ennek a kapcsolatnak a kialakulásában, aminek során a baktériumokban alighanem erősödött a szepszis kiváltásának képessége, és arra is létrejöhettek mechanizmusok, hogy ez a veszély magát a hüllőt ne fenyegetse.

Egy másik, ökológiailag releváns példa a szajgaantilopok (*Saiga tatarica*) populációiban időről időre megfigyelhető tömeges pusztulás. A megfigyelések szerint a halálozások közvetlen oka vérzéses szepszis, de ennek kiváltásában semmilyen obligát kórokozót nem sikerült azonosítani, és ehelyett fakultatív patogéneket – elsősorban a *Pasteurella multocida* nevű baktériumot – gyanítják a megbetegedések mögött (Samuel, 2017). A legutóbbi ilyen eset szélsőséges időjárási viszonyokat követően következett be, ami felveti annak a lehetőségét, hogy a „mikrobiom-zendülés” drámai példájával állunk szemben, amelynek hátterében a gazdaszervezetek legyengülése állt. A *P. multocida* a komodói sárkányok szájüregének mikrobiomjában is uralkodó elem (Bull et al., 2010). A szajgapusztulásokban játszott szerepe arra utal, hogy a szepszist okozó képessége már a varánuszokkal kialakított kapcsolata előtt meglehetett preadaptációként; széles körű elterjedése pedig az evolúciós stratégia sikerességét jelzi.

Az adaptív szepszis stratégiája összevethető korábban leírt környezetmediált fertőzési stratégiákkal, de fontos vonásokban különbözik tőlük. Az első az ún. „ülj és várj” stratégia, amely arra a képességre épít, hogy a környezetben hosszú ideig fertőzőképes maradjon a

patogén – például az anthrax spóráinak esetében. A gazdaszervezet nélkül a környezetben hosszan túlélő képletek lehetővé teszik, hogy a kórokozók magasabb virulencia felé evolválódjanak, mivel a gazdák átmeneti lokális kihalása nem veszélyezteti a későbbi átvitelt (Walther és Ewald, 2004). Az adaptív szepszis logikája különbözik ettől: a magas virulenciának nem az „árát” csökkenti, hanem a hasznát növeli: a tetemből terjedésnek kimondottan feltétele.

Másodszor, a „szapronotikus patogén” fogalmát olyan organizmusokra vezették be, amelyek eredetileg szabadon élő lebontók, de időként – lényegében véletlenül – élő gazdaszervezeteket is megtámadnak. Ezek a mikrobák nem alkalmazkodtak a patogén életmódhoz, és nem evolválódtak a virulencia optimális szintjére (Kuris et al., 2014).

Harmadszor, néhány szerző az ökológiából jól ismert klasszikus „forrás – nyelő” (*source-sink*) modellel magyarázza a mikroorganizmusok eltérő anatómiai helyeken tapasztalható virulenciájának eltéréseit. Ez megközelítés szintén más, mint a mi hipotézisünk, hiszen nem tartalmaz az adott helyekre adaptálódott átkapcsolási válaszokat, hanem a „nyelő” testtájra átterjedő, és ott virulens mikrobákat evolúciós zsákutcaként kezeli, feltételezve, hogy a magas virulencia nem biztosít átvitelt (Sokurenko et al., 2006; Chattopadhyay et al., 2007).

A három ismertetett kategóriával ellentétben a fakultatív szepszisindukáló stratégia adaptív módon váltogat a mutualista (vagy kommenzalista), letális patogén és lebontó állapotok között. Feltételezzük, hogy a három működési módnak kedvező szelekciós helyzetek elég sűrűn váltogatják egymást ahhoz, hogy a szelekció mindhárom képességet egymással párhuzamosan, stabilan fenntartsa. A stratégiaváltások bekövetkezhetnek új egyedre történő átvitelkor, de átvitel nélkül is, az egymást követő váltások iránya pedig lehet akár ellentétes is, illetve a mutualista stratégia ismétlődhet is az egymást követő gazdák sorozatában.

Érdekes megfigyelni, hogy a szepszis adaptív elmélete magába foglal egy meglehetősen paradox jelenséget: bizonyos mikrobák kimondottan romboló hatású védekezési reakciót provokálnak ki a gazdaszervezet részéről, amely azonban nem a gazda, hanem a kórokozó adaptív érdekeit szolgálja. Ezzel analóg jelenség, hogy számos növényparazita rovar, atka és

fonálféreg vált ki gubacsképződést, amelynek az elsődleges funkciója ezen organizmusok táplálása, és védelme (Weis et al., 1988).

Első ránézésre szintén ellentétes az intuíciónkkal, hogy a szepszis, ami az immunrendszer szélsőséges aktivációjából ered, elsősorban legyengült, vagy sérült védekezőképességű egyedekben fordul elő. Láthatólag a még éretlen vagy már hanyatló immunrendszer nem véd, hanem éppen rontja a gazdaszervezet túlélési esélyeit, talán azzal, hogy nem képes megakadályozni a fertőzés kezdeti terjedését, és a kórokozók vérkeringésbe jutását.

Utolsó kapcsolódó tanulmányként említem Krezalek és munkatársai (Krezalek et al., 2016) cikkét, amely a mi tanulmányunkkal körülbelül egy időben íródott – a cikkünk revíziója során találkoztunk vele. A szerzők tőlünk függetlenül felismerték a szepszis adaptív logikáját, ugyanakkor ezt kizárólag a kórházi (emberi) szepszis kontextusában tárgyalták, míg mi általánosabb evolúciós-ökológiai összefüggésben, nem emberi fertőzésekre is vonatkoztatva.

Végül néhány szó a szepszis adaptív elméletének gyakorlati jelentőségéről. A felismerés, hogy ez a stratégia szerves részét képezi a fakultatív patogének adaptív viselkedési repertoárjának, új utakat nyithat meg a betegség megelőzésében és gyógyításában. Amint feltárjuk azokat a detekciós mechanizmusokat, amelyek segítségével a mikrobiom érzékeli az egészségi állapotot, képesek leszünk ezeket a saját érdekeinknek megfelelően manipulálni. Ezt úgy érhetjük el, ha blokkoljuk a szignalizációs utat, vagy kiváló egészségről szóló hamis jelzéseket küldve akadályozzuk meg a szepszis kialakulását.

4. Összefoglalás

Disszertációm legelején röviden bemutatam a darwini medicina lényegét, és érintettem a legfontosabb orvosi területeket, amelyekre jelentős hatást gyakorolt ez a forradalmian új megközelítés. A továbbiakban bemutatam az általunk használt módszertant, az ún. konceptuális biológiát, röviden áttekintve kialakulásának történetét. Ezután rátértem a disszertáció lényegi részére, és egymás után bemutatam a doktori éveim alatt kidolgozott három új teóriánkat.

Az elsőben felvetettük, hogy a nemi úton terjedő patogének indukálta infertilitás a korábban gondoltakkal ellentétben nem a folyamat mellékhatása, hanem egy adaptív stratégia, amely a kórokozók hatékonyabb terjedését segíti elő az adott gazdapopulációban. Szakirodalmi adatokkal alátámasztottuk az infertilitás és az átadódás közötti kapcsolatot, valamint megmutattuk, hogy a számos célzott patomechanizmus is adaptív funkcióra utal.

A második eredményünk a „mikrobiom-zendülés” hipotézis megfogalmazása volt, melynek lényege, hogy ha a gazda életkilátásai jelentősen romlanak, például öregség, súlyos fertőzés vagy fizikai trauma hatására, akkor a mikrobiom egy része adaptívan átvált a minimális virulenciát mutató hosszú távú terjedési stratégiáról egy rövid távon optimális, magas virulenciájú működési módra, ezzel tovább rontva a beteg állapotát. Részletesen felvázoltuk az elmélet teljesüléséhez szükséges feltételeket, és megmutattuk, hogy számos megfigyelés máris konzisztens a hipotézis predikcióival.

Végül a harmadik kutatásunk a „mikrobiom-zendülés” speciális esetét dolgozta ki: a teóriának látszólagosan ellentmondó szindrómát, a szepszist értelmeztük újra a zendülés evolúciós logikájának fényében. Megmutattuk, hogy a tetemből terjedés a szepszis okozta halálozás látszólagos zsákutcáját hatékony terjedési stratégiává teheti, és számos bizonyíték utal arra, hogy ez valóban működhet adaptív stratégiaváltással számos ökológiailag is fontos esetben.

5. Summary

At the beginning of my thesis I outlined the basics of Darwinian medicine, and I presented the most important medical topics that have been revolutionized by this new approach. Then I introduced the methodology of conceptual biology, and the short history of its development. Next I presented our three new hypotheses.

In the first one we theorized that infertility induced by sexually transmitted infections is not a by-product but an adaptive strategy that facilitates the spreading of the infectious agents in the host population. We compiled data from the literature to corroborate the link between infertility and STI transmission, and discussed how the existence of targeted pathomechanisms supports the adaptive theory.

Our second result was the formulation of the hypothesis of the ‘microbiome mutiny’, which states that when the expected survival of the host organism decreases considerably due to ageing, severe infections or physical trauma, then members of the microbiome can adaptively change their strategy from a long-term low-virulence mode to one that maximizes short-term transmission by a high-virulence phenotype, and therefore also contributes to the further decline of the health of the host. We discussed the conditions required for the hypothesis to work, and demonstrated that a large number of observations can already be interpreted in the frame of this concept.

Finally, our third project developed a specific case of the microbiome mutiny: we re-interpreted sepsis, a syndrome seemingly contradicting the hypothesis, in the light of the evolutionary logic of the mutiny. We showed that cadaver-borne transmission can change sepsis-caused death from an apparent dead end into a means of efficient transmission, and a large number of observations indicate that adaptive strategy switching might indeed underline sepsis in a number of ecologically relevant cases.

6. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani jelenlegi témavezetőmnek, dr. Müller Viktornak, akivel közös munkánk eredménye a disszertáció alapját képező cikkek.

Hálával tartozom továbbá első témavezetőmnek, dr. Rózsa Lajos professzornak, aki segítette elindulásomat a tudományos pályán, és akivel szintén számos közös cikkünk született.

Köszönet illeti dr. Szathmáry Eörs professzor urat, aki bizalmat szavazott nekem, és támogatta a felvételemet a doktori iskolába.

Szeretném továbbá megköszönni Borbás Fanninak, hogy segítette a spanyol nyelvvizsgámra való felkészülésemet.

Végül, de nem utolsó sorban, hálával tartozom a családomnak, akik egész életemben érzelmi, és anyagi támogatást nyújtottak a céljaim eléréséhez.

7 . Irodalomjegyzék

- AKASHI, Y. J., NEF, H. M., MOLLMANN, H. & UHEYAMA, T. (2010). Stress cardiomyopathy. *Annu Rev Med* **61**, 271-86.
- ALBUQUERQUE, P., NICOLA, A. M., NIEVES, E., PAES, H. C., WILLIAMSON, P. R., SILVA-PEREIRA, I. & CASADEVALL, A. (2013). Quorum sensing-mediated, cell density-dependent regulation of growth and virulence in *Cryptococcus neoformans*. *MBio* **5**, e00986-13.
- ALIZON, S., HURFORD, A., MIDEO, N. & VAN BAALEN, M. (2009). Virulence evolution and the trade-off hypothesis: history, current state of affairs and the future. *J Evol Biol* **22**, 245-59.
- ALIZON, S. & VAN BAALEN, M. (2005). Emergence of a convex trade-off between transmission and virulence. *Am Nat* **165**, E155-67.
- ANDERSON, R. M. & MAY, R. M. (1982). Coevolution of hosts and parasites. *Parasitology* **85** (2), 411-26.
- ANDREWS, P. W. & THOMSON JR, J. A. (2009). The bright side of being blue: Depression as an adaptation for analyzing complex problems. *Psychological Review* **116**, 620-654.
- ANGUS, D. C. & VAN DER POLL, T. (2013). Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* **369**, 840-51.
- ANTONOVICS, J., BOOTS, M., ABBATE, J., BAKER, C., MCFREDERICK, Q. & PANJETI, V. (2011). Biology and evolution of sexual transmission. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1230**, 12-24.
- ANTUNES, L. C., McDONALD, J. A., SCHROETER, K., CARLUCCI, C., FERREIRA, R. B., WANG, M., YURIST-DOUTSCH, S., HIRA, G., JACOBSON, K., DAVIES, J., ALLEN-VERCOE, E. & FINLAY, B. B. (2014). Antivirulence activity of the human gut metabolome. *MBio* **5**.
- AXELROD, R. & HAMILTON, W. D. (1981). The evolution of cooperation. *Science* **211**, 1390-6.

- BEATTY, W. L., BYRNE, G. I. & MORRISON, R. P. (1993). Morphologic and antigenic characterization of interferon gamma-mediated persistent Chlamydia trachomatis infection in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* **90**, 3998-4002.
- BETZIG, L. (1989). Causes of Conjugal Dissolution: A Cross-cultural Study. *Curr Anthropol* **30**, 654-676.
- BINDELS, L. B. & DELZENNE, N. M. (2013). Muscle wasting: the gut microbiota as a new therapeutic target? *Int J Biochem Cell Biol* **45**, 2186-90.
- BLAGOSKLONNY, M. V. & PARDEE, A. B. (2002). Conceptual biology: Unearthing the gems. *Nature* **416**, 373.
- BOIVIN, J., BUNTING, L., COLLINS, J. A. & NYGREN, K. G. (2007). International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* **22**, 1506-12.
- BOYEN, F., EECKHAUT, V., VAN IMMERSEEL, F., PASMANS, F., DUCATELLE, R. & HAESEBROUCK, F. (2009). Quorum sensing in veterinary pathogens: Mechanisms, clinical importance and future perspectives. *Veterinary Microbiology* **135**, 187-195.
- BULL, J. J., JESSOP, T. S. & WHITELEY, M. (2010). Deathly drool: evolutionary and ecological basis of septic bacteria in Komodo dragon mouths. *PLoS One* **5**, e11097.
- BUSS, D. M. & SCHMITT, D. P. (1993). Sexual strategies theory: an evolutionary perspective on human mating. *Psychological Review* **100**, 204-32.
- BUTLER, A. D., CUNNINGHAM, J. A., BUDD, G. E. & DONOGHUE, P. C. J. (2015). Experimental taphonomy of *Artemia* reveals the role of endogenous microbes in mediating decay and fossilization. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* **282**.
- CABREIRO, F. & GEMS, D. (2013). Worms need microbes too: microbiota, health and aging in *Caenorhabditis elegans*. *EMBO Molecular Medicine* **5**, 1300.

- CALDWELL, J. C. & CALDWELL, P. (1983). The demographic evidence for the incidence and cause of abnormally low fertility in tropical Africa. *World Health Stat Q* **36**, 2-34.
- CAN, I., JAVAN, G. T., POZHITKOV, A. E. & NOBLE, P. A. (2014). Distinctive thanatomicrobiome signatures found in the blood and internal organs of humans. *Journal of Microbiological Methods* **106**, 1-7.
- CERF-BENSUSSAN, N. & GABORIAU-ROUTHIAU, V. (2010). The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nat Rev Immunol* **10**, 735-44.
- CHATTOPADHYAY, S., FELDGARDEN, M., WEISSMAN, S. J., DYKHUIZEN, D. E., VAN BELLE, G. & SOKURENKO, E. V. (2006). Haplotype Diversity in "Source-Sink" Dynamics of *Escherichia coli* Urovirulence. *Journal of Molecular Evolution* **64**, 204.
- CHERPES, T. L., WIESENFELD, H. C., MELAN, M. A., KANT, J. A., COSENTINO, L. A., MEYN, L. A. & HILLIER, S. L. (2006). The associations between pelvic inflammatory disease, *Trichomonas vaginalis* infection, and positive herpes simplex virus type 2 serology. *Sex Transm Dis* **33**, 747-52.
- CHOI, V. M., HERROU, J., HECHT, A. L., TEOH, W. P., TURNER, J. R., CROSSON, S. & WARDENBURG, J. B. (2016). Activation of *Bacteroides fragilis* toxin by a novel bacterial protease contributes to anaerobic sepsis in mice. *Nature Medicine* **22**, 563.
- CHRISTENSEN, R. D. & ROTHSTEIN, G. (1980). Exhaustion of mature marrow neutrophils in neonates with sepsis. *The Journal of Pediatrics* **96**, 316-318.
- CLASSEN, D. C., EVANS, R. S., PESTOTNIK, S. L., HORN, S. D., MENLOVE, R. L. & BURKE, J. P. (1992). The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* **326**, 281-6.
- CLATWORTHY, A. E., PIERSON, E. & HUNG, D. T. (2007). Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nat Chem Biol* **3**, 541-8.
- COBAUGH, K. L., SCHAEFFER, S. M. & DEBRUYN, J. M. (2015). Functional and Structural Succession of Soil Microbial Communities below Decomposing Human Cadavers. *PLoS One* **10**, e0130201.

- COLE, S. W. (2014). Human social genomics. *PLoS Genet* **10**, e1004601.
- COLLET, M., RENIERS, J., FROST, E., GASS, R., YVERT, F., LECLERC, A., ROTH-MEYER, C., IVANOFF, B. & MEHEUS, A. (1988). Infertility in Central Africa: infection is the cause. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* **26**, 423-8.
- COX, C. E. (2012). Persistent systemic inflammation in chronic critical illness. *Respir Care* **57**, 859-64; discussion 864-6.
- CRESPI, B., FOSTER, K. & ÚBEDA, F. (2014). First principles of Hamiltonian medicine. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* **369**.
- CZÁRÁN, T. & HOEKSTRA, R. F. (2009). Microbial Communication, Cooperation and Cheating: Quorum Sensing Drives the Evolution of Cooperation in Bacteria. *PLOS ONE* **4**, e6655.
- DAVIES, P. C. & LINEWEAVER, C. H. (2011). Cancer tumors as Metazoa 1.0: tapping genes of ancient ancestors. *Phys Biol* **8**, 015001.
- DAWKINS, R. (1982). *The extended phenotype*. W H Freeman & Co.
- DEJUCQ, N. & JEGOU, B. (2001). Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* **65**, 208-231.
- DIGGLE, S. P., CRUSZ, S. A. & CÁMARA, M. Quorum sensing. *Current Biology* **17**, R907-R910.
- DO VALE, A., CABANES, D. & SOUSA, S. (2016). Bacterial Toxins as Pathogen Weapons Against Phagocytes. *Frontiers in Microbiology* **7**.
- DRAGON, D. C. & RENNIE, R. P. (1995). The ecology of anthrax spores: tough but not invincible. *The Canadian Veterinary Journal* **36**, 295-301.
- EDWARDS, J. L. & APICELLA, M. A. (2004). The molecular mechanisms used by *Neisseria gonorrhoeae* to initiate infection differ between men and women. *Clin Microbiol Rev* **17**, 965-81.

- EL BORAI, N., INOUE, M., LEFEVRE, C., NAUMOVA, E. N., SATO, B. & YAMAMURA, M. (1997). Detection of herpes simplex DNA in semen and menstrual blood of individuals attending an infertility clinic. *The journal of obstetrics and gynaecology research* **23**, 17-24.
- ELEY, A., PACEY, A. A., GALDIERO, M., GALDIERO, M. & GALDIERO, F. (2005). Can Chlamydia trachomatis directly damage your sperm? *Lancet Infect Dis* **5**, 53-7.
- EQUILS, O., LU, D., GATTER, M., WITKIN, S. S., BERTOLOTTO, C., ARDITI, M., MCGREGOR, J. A., SIMMONS, C. F. & HOBEL, C. J. (2006). Chlamydia heat shock protein 60 induces trophoblast apoptosis through TLR4. *J Immunol* **177**, 1257-63.
- EVERSON, C. A. & TOTH, L. A. (2000). Systemic bacterial invasion induced by sleep deprivation. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* **278**, R905-R916.
- EVSTIGNEEVA, A., RAOULT, D., KARPACHEVSKIY, L. & LA SCOLA, B. (2009). Amoeba co-culture of soil specimens recovered 33 different bacteria, including four new species and *Streptococcus pneumoniae*. *Microbiology* **155**, 657-664.
- EWALD, P. W. (1980). Evolutionary biology and the treatment of signs and symptoms of infectious disease. *Journal of Theoretical Biology* **86**, 169-176.
- EWALD, P. W. (1983). Host-Parasite Relations, Vectors, and the Evolution of Disease Severity. *Annual Review of Ecology and Systematics* **14**, 465-485.
- EWALD, P. W. (1994). *Evolution of infectious disease*. Oxford University Press, Oxford.
- EWALD, P. W. (2000). *Plague time: How stealth infections cause cancers, heart disease, and other deadly ailments*. Simon and Schuster.
- EWALD, P. W. (2009). An evolutionary perspective on parasitism as a cause of cancer. *Adv Parasitol* **68**, 21-43.
- FAIX, R. G. & KOVARIK, S. M. (1989). Polymicrobial sepsis among intensive care nursery infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* **9**, 131-136.

- FICHOROVA, R. N. (2009). Impact of *T. vaginalis* infection on innate immune responses and reproductive outcome. *J Reprod Immunol* **83**, 185-9.
- FLEISCHMANN, C., SCHERAG, A., ADHIKARI, N. K., HARTOG, C. S., TSAGANOS, T., SCHLATTMANN, P., ANGUS, D. C. & REINHART, K. (2015). Global burden of sepsis: a systematic review. *Critical Care* **19**, P21.
- FRANK, S. A. (1996). Models of parasite virulence. *Q Rev Biol* **71**, 37-78.
- GAROLLA, A., PIZZOL, D., BERTOLDO, A., MENEGAZZO, M., BARZON, L. & FORESTA, C. (2013). Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. *Journal of Reproductive Immunology* **100**, 20-9.
- GAVAZZI, G. & KRAUSE, K. H. (2002). Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* **2**, 659-66.
- GAY, R. T., BELISLE, S., BECK, M. A. & MEYDANI, S. N. (2006). An aged host promotes the evolution of avirulent coxsackievirus into a virulent strain. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**, 13825-30.
- GREAVES, M. & MALEY, C. C. (2012). Clonal evolution in cancer. *Nature* **481**, 306-313.
- GREIL, A. L. (1997). Infertility and psychological distress: a critical review of the literature. *Social Science and Medicine* **45**, 1679-704.
- HAGGERTY, C. L., GOTTLIEB, S. L., TAYLOR, B. D., LOW, N., XU, F. & NESS, R. B. (2010). Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. *J Infect Dis* **201** Suppl 2, S134-55.
- HAIG, D. (1993). Genetic conflicts in human pregnancy. *Q Rev Biol* **68**, 495-532.
- HALL, L. A. (1993). "The Cinderella of medicine": sexually-transmitted diseases in Britain in the nineteenth and twentieth centuries. *Genitourinary Medicine* **69**, 314-9.
- HARSHMAN, L. G. & ZERA, A. J. (2007). The cost of reproduction: the devil in the details. *Trends Ecol Evol* **22**, 80-6.
- HART, B. L. (1988). Biological basis of the behavior of sick animals. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **12**, 123-137.

- HAWKES, K., O'CONNELL, J. F., BLURTON JONES, N., ALVAREZ, H. & CHARNOV, E. L. (2000). The grandmother hypothesis and human evolution. In *Adaptation and human behavior: an anthropological perspective* (ed. L. Cronk, N. A. Chagnon and W. Irons), pp. 237-258. Aldine de Gruyter, New York.
- HERMONAT, P. L., HAN, L., WENDEL, P. J., QUIRK, J. G., STERN, S., LOWERY, C. L. & RECHTIN, T. M. (1997). Human papillomavirus is more prevalent in first trimester spontaneously aborted products of conception compared to elective specimens. *Virus Genes* **14**, 13-7.
- HERZOG, S. A., ALTHAUS, C. L., HEIJNE, J. C., OAKESHOTT, P., KERRY, S., HAY, P. & LOW, N. (2012). Timing of progression from Chlamydia trachomatis infection to pelvic inflammatory disease: a mathematical modelling study. *BMC Infect Dis* **12**, 187.
- HIRANO, Y., SHIBAHARA, H., KORIYAMA, J., TOKUNAGA, M., SHIMADA, K. & SUZUKI, M. (2011). Incidence of sperm-immobilizing antibodies in infertile women with past Chlamydia trachomatis infection. *Am J Reprod Immunol* **65**, 127-32.
- HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* **486**, 207-14.
- HYDE, E. R., HAARMANN, D. P., LYNNE, A. M., BUCHELI, S. R. & PETROSINO, J. F. (2013). The Living Dead: Bacterial Community Structure of a Cadaver at the Onset and End of the Bloat Stage of Decomposition. *PLOS ONE* **8**, e77733.
- JONES, O. R., SCHEUERLEIN, A., SALGUERO-GOMEZ, R., CAMARDA, C. G., SCHAIBLE, R., CASPER, B. B., DAHLGREN, J. P., EHRLÉN, J., GARCIA, M. B., MENGES, E. S., QUINTANA-ASCENCIO, P. F., CASWELL, H., BAUDISCH, A. & VAUPEL, J. W. (2014). Diversity of ageing across the tree of life. *Nature* **505**, 169-73.
- JUNGWIRTH, A., GIWERCMAN, A., TOURNAYE, H., DIEMER, T., KOPA, Z., DOHLE, G. & KRAUSZ, C. (2012). European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *European Urology* **62**, 324-32.

- KALMAN, S., MITCHELL, W., MARATHE, R., LAMMEL, C., FAN, J., HYMAN, R. W., OLINGER, L., GRIMWOOD, J., DAVIS, R. W. & STEPHENS, R. S. (1999). Comparative genomes of *Chlamydia pneumoniae* and *C. trachomatis*. *Nat Genet* **21**, 385-9.
- KAPRIO, J., KOSKENVUO, M. & RITA, H. (1987). Mortality after bereavement: a prospective study of 95,647 widowed persons. *Am J Public Health* **77**, 283-7.
- KAUFMAN, E., LISKA, D., RUBINSHTEYN, V. & NANDAKUMAR, G. (2013). *Clostridium difficile* Bacteremia. *Surgical Infections* **14**, 559-560.
- KECK, C., GERBER-SCHAFER, C., CLAD, A., WILHELM, C. & BRECKWOLDT, M. (1998). Seminal tract infections: impact on male fertility and treatment options. *Human Reproduction Update* **4**, 891-903.
- KENNEDY, D. A. & READ, A. F. (2017). Why does drug resistance readily evolve but vaccine resistance does not? *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* **284**.
- KIMBERLIN, D. W. (2004). Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev* **17**, 1-13.
- KNELL, R. J. & WEBBERLEY, K. M. (2004). Sexually transmitted diseases of insects: distribution, evolution, ecology and host behaviour. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society* **79**, 557-81.
- KOCHAN, P., CHMIELARCZYK, A., SZYMANIAK, L., BRYKCYNSKI, M., GALANT, K., ZYCH, A., PAKOSZ, K., GIEDRYS-KALEMBA, S., LENOUVEL, E. & HECZKO, P. B. (2011). *Lactobacillus rhamnosus* administration causes sepsis in a cardiosurgical patient -- is the time right to revise probiotic safety guidelines? *Clinical Microbiology and Infection* **17**, 1589-1592.
- KORENROMP, E. L., SUDARYO, M. K., DE VLAS, S. J., GRAY, R. H., SEWANKAMBO, N. K., SERWADDA, D., WAWER, M. J. & HABBEMA, J. D. (2002). What proportion of episodes of gonorrhoea and chlamydia becomes symptomatic? *Int J STD AIDS* **13**, 91-101.
- KREZALEK, M. A., DEFAZIO, J., ZABORINA, O., ZABORIN, A. & ALVERDY, J. C. (2016). The Shift of an Intestinal "Microbiome" to a "Pathobiome" Governs the Course and Outcome of Sepsis Following Surgical Injury. *Shock* **45**, 475-482.

- KURIS, A. M., LAFFERTY, K. D. & SOKOLOW, S. H. (2014). Saprozoonosis: a distinctive type of infectious agent. *Trends in Parasitology* **30**, 386-393.
- LAFFERTY, K. D. & KURIS, A. M. (2009). Parasitic castration: the evolution and ecology of body snatchers. *Trends in Parasitology* **25**, 564-72.
- LAI, Y. M., LEE, J. F., HUANG, H. Y., SOONG, Y. K., YANG, F. P. & PAO, C. C. (1997). The effect of human papillomavirus infection on sperm cell motility. *Fertil Steril* **67**, 1152-5.
- LANTER, B. B., SAUER, K. & DAVIES, D. G. (2014). Bacteria present in carotid arterial plaques are found as biofilm deposits which may contribute to enhanced risk of plaque rupture. *MBio* **5**, e01206-14.
- LAUBER, C. L., METCALF, J. L., KEEPERS, K., ACKERMANN, G., CARTER, D. O. & KNIGHT, R. (2014). Vertebrate Decomposition Is Accelerated by Soil Microbes. *Applied and Environmental Microbiology* **80**, 4920-4929.
- LE TORTOREC, A. & DEJUCQ-RAINSFORD, N. (2010). HIV infection of the male genital tract--consequences for sexual transmission and reproduction. *International journal of andrology* **33**, e98-108.
- LEGGETT, H. C., BENMAYOR, R., HODGSON, D. J. & BUCKLING, A. (2013). Experimental evolution of adaptive phenotypic plasticity in a parasite. *Curr Biol* **23**, 139-42.
- LEMICHEZ, E., LECUIT, M., NASSIF, X. & BOURDOULOUS, S. (2009). Breaking the wall: targeting of the endothelium by pathogenic bacteria. *Nature Reviews Microbiology* **8**, 93.
- LEVER, A. & MACKENZIE, I. (2007). Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ* **335**, 879.
- LEVINE, M. E. (2013). Modeling the rate of senescence: can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **68**, 667-74.
- LEVINE, R. J., MAYNARD, S. E., QIAN, C., LIM, K.-H., ENGLAND, L. J., YU, K. F., SCHISTERMAN, E. F., THADHANI, R., SACHS, B. P., EPSTEIN, F. H., SIBAI, B. M., SUKHATME, V. P. & KARUMANCHI, S.

- A. (2004). Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *New England Journal of Medicine* **350**, 672-683.
- LEWIS, D. A. (2014). Global resistance of *Neisseria gonorrhoeae*: when theory becomes reality. *Current Opinion in Infectious Diseases* **27**, 62-7.
- LIN, J. N., LAI, C. H., CHEN, Y. H., CHANG, L. L., LU, P. L., TSAI, S. S., LIN, H. L. & LIN, H. H. (2010). Characteristics and Outcomes of Polymicrobial Bloodstream Infections in the Emergency Department: A Matched Case-control Study. *Academic Emergency Medicine* **17**, 1072-1079.
- LINHARES, I. M. & WITKIN, S. S. (2010). Immunopathogenic consequences of *Chlamydia trachomatis* 60 kDa heat shock protein expression in the female reproductive tract. *Cell Stress Chaperones* **15**, 467-73.
- LOCKHART, A. B., THRALL, P. H. & ANTONOVICS, J. (1996). Sexually transmitted diseases in animals: ecological and evolutionary implications. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society* **71**, 415-71.
- LYONS, R. A., SARIDOGAN, E. & DJAHANBAKHCH, O. (2006). The reproductive significance of human Fallopian tube cilia. *Hum Reprod Update* **12**, 363-72.
- MARCOS, L. A., TERASHIMA, A., DUPONT, H. L. & GOTUZZO, E. (2008). Strongyloides hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **102**, 314-318.
- MARGOLIS, E. & LEVIN, B. R. (2007). Within-host evolution for the invasiveness of commensal bacteria: an experimental study of bacteremias resulting from *Haemophilus influenzae* nasal carriage. *J Infect Dis* **196**, 1068-75.
- MARTÍNEZ-RAMÍREZ, J. A., STRIEN, J., SANFT, J., MALL, G., WALTHER, G. & PETERS, F. T. (2013). Studies on drug metabolism by fungi colonizing decomposing human cadavers. Part I: DNA sequence-based identification of fungi isolated from postmortem material. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **405**, 8443-8450.

- MAYNARD SMITH, J. & SZATHMÁRY, E. (1995). *The Major Transitions in Evolution*. W.H. Freeman, Oxford, UK.
- MCCLELLAND, R. S. (2008). Trichomonas vaginalis infection: can we afford to do nothing? *J Infect Dis* **197**, 487-9.
- MCGEE, Z. A., JENSEN, R. L., CLEMENS, C. M., TAYLOR-ROBINSON, D., JOHNSON, A. P. & GREGG, C. R. (1999). Gonococcal infection of human fallopian tube mucosa in organ culture: relationship of mucosal tissue TNF-alpha concentration to sloughing of ciliated cells. *Sex Transm Dis* **26**, 160-5.
- MÉTHOT, P.-O. & ALIZON, S. (2014). What is a pathogen? Towards a process view of host-parasite interactions. *Virulence* **5**, 1-11.
- MIDEO, N. & REECE, S. E. (2012). Plasticity in parasite phenotypes: evolutionary and ecological implications for disease. *Future Microbiol* **7**, 17-24.
- MILLER, M. B. & BASSLER, B. L. (2001). Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol* **55**, 165-99.
- MORALES, P., REYES, P., VARGAS, M., RIOS, M., IMARAI, M., CARDENAS, H., CROXATTO, H., ORIHUELA, P., VARGAS, R., FUHRER, J., HECKELS, J. E., CHRISTODOULIDES, M. & VELASQUEZ, L. (2006). Infection of human fallopian tube epithelial cells with Neisseria gonorrhoeae protects cells from tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis. *Infect Immun* **74**, 3643-50.
- MULLER, L. M., GORTER, K. J., HAK, E., GOUDZWAARD, W. L., SCHELLEVIS, F. G., HOEPELMAN, A. I. & RUTTEN, G. E. (2005). Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* **41**, 281-8.
- MULLICK, S., WATSON-JONES, D., BEKSINSKA, M. & MABEY, D. (2005). Sexually transmitted infections in pregnancy: prevalence, impact on pregnancy outcomes, and approach to treatment in developing countries. *Sex Transm Infect* **81**, 294-302.

- NESSE, R. B., KIP, K. E., HILLIER, S. L., SOPER, D. E., STAMM, C. A., SWEET, R. L., RICE, P. & RICHTER, H. E. (2005). A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease. *Am J Epidemiol* **162**, 585-90.
- NESSE, R. M. & FOXMAN, B. (2011). Evolutionary approaches to sexually transmitted infections. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1230**, 1-3.
- NESSE, R. M. & SCHIFFMAN, J. D. (2003). Evolutionary Biology in the Medical School Curriculum. *BioScience* **53**, 585-587.
- NESSE, R. M. & WILLIAMS, G. C. (1995). *Why we get sick: the new science of Darwinian medicine*. Times Books, New York.
- NEWMAN, L., KAMB, M., HAWKES, S., GOMEZ, G., SAY, L., SEUC, A. & BROUTET, N. (2013). Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. *PLoS Med* **10**, e1001396.
- NIZET, V. & KLEIN, J. O. (2011). Bacterial sepsis and meningitis. In *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. (ed. C. B. Wilson, V. Nizet, J. S. Remington, J. O. Klein and Y. Maldonado), pp. 222-275. Elsevier, Philadelphia.
- OCHSENDORF, F. R. (2008). Sexually transmitted infections: impact on male fertility. *Andrologia* **40**, 72-5.
- OTTO, G. P., SOSSDORF, M., CLAUS, R. A., RÖDEL, J., MENGE, K., REINHART, K., BAUER, M. & RIEDEMANN, N. C. (2011). The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Critical Care* **15**, R183.
- PALMIERE, C., VANHAEBOST, J., VENTURA, F., BONSIGNORE, A. & BONETTI, L. R. Cerebrospinal fluid PCR analysis and biochemistry in bodies with severe decomposition. *Journal of Forensic and Legal Medicine* **30**, 21-24.
- PAMMI, M., ZHONG, D., JOHNSON, Y., REVELL, P. & VERSALOVIC, J. (2014). Polymicrobial bloodstream infections in the neonatal intensive care unit are associated with increased mortality: a case-control study. *BMC Infectious Diseases* **14**, 390.

- PELLATI, D., MYLONAKIS, I., BERTOLONI, G., FIORE, C., ANDRISANI, A., AMBROSINI, G. & ARMANINI, D. (2008). Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **140**, 3-11.
- PERIYAKOIL, V. S. (2013). Frailty as a terminal illness. *Am Fam Physician* **88**, 363-8.
- PERLMAN, R. (2013). *Evolution and Medicine*. Oxford University Press, New York.
- PFALLER, M. A. & DIEKEMA, D. J. (2007). Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clinical Microbiology Reviews* **20**, 133-163.
- PILOTTO, A., FRANCESCHI, M., VITALE, D., ZANINELLI, A., DI MARIO, F., SERIPA, D., RENGO, F., FIRI & INVESTIGATORS, S. P. (2008). The prevalence of diarrhea and its association with drug use in elderly outpatients: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* **103**, 2816-23.
- PODNOS, Y. D., JIMENEZ, J. C. & WILSON, S. E. (2002). Intra-abdominal Sepsis in Elderly Persons. *Clinical Infectious Diseases* **35**, 62-68.
- PONTON, F., BIRON, D. G., MOORE, J., MOLLER, A. P. & THOMAS, F. (2006). Facultative virulence: a strategy to manipulate host behaviour? *Behav Processes* **72**, 1-5.
- POPOFF, M. R. & POULAIN, B. (2010). Bacterial Toxins and the Nervous System: Neurotoxins and Multipotential Toxins Interacting with Neuronal Cells. *Toxins* **2**.
- QIN, L., DA, F., FISHER, E. L., TAN, D. C. S., NGUYEN, T. H., FU, C.-L., TAN, V. Y., MCCAUSLAND, J. W., STURDEVANT, D. E., JOO, H.-S., QUECK, S. Y., CHEUNG, G. Y. C. & OTTO, M. (2017). Toxin Mediates Sepsis Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis*. *PLOS Pathogens* **13**, e1006153.
- RÅBERG, L. & STJERNMAN, M. (2012). The evolutionary ecology of infectious disease virulence. In *Ecoimmunology* (ed. G. E. Demas and D. J. Nelson), pp. 548–578. . Oxford University Press, Oxford.
- REESE, T. A., WAKEMAN, B. S., CHOI, H. S., HUFFORD, M. M., HUANG, S. C., ZHANG, X., BUCK, M. D., JEZEWSKI, A., KAMBAL, A., LIU, C. Y., GOEL, G., MURRAY, P. J., XAVIER, R. J., KAPLAN, M. H., RENNE, R., SPECK, S. H., ARTYOMOV, M. N., PEARCE, E. J. & VIRGIN, H. W. (2014).

- Coinfection. Helminth infection reactivates latent gamma-herpesvirus via cytokine competition at a viral promoter. *Science* **345**, 573-7.
- REICZIGEL, J., XF, XF & ZSA, L. (1998). Host-Mediated Site Segregation of Ectoparasites: An Individual-Based Simulation Study. *The Journal of Parasitology* **84**, 491-498.
- RICHENS, J. (2004). Genital manifestations of tropical diseases. *Sex Transm Infect* **80**, 12-7.
- RÓZSA, L., APARI, P. & MÜLLER, V. (2015). The microbiome mutiny hypothesis: can our microbiome turn against us when we are old or seriously ill? *Biol Direct* **10**.
- RUTHERFORD, S. T. & BASSLER, B. L. (2012). Bacterial quorum sensing: its role in virulence and possibilities for its control. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2**.
- SAMUEL, C. (2017). Update from the international team investigating the saiga mass die-off, vol. 2017. Saiga Resource Center.
- SASAKI, A. & IWASA, Y. (1991). Optimal growth schedule of pathogens within a host: switching between lytic and latent cycles. *Theor Popul Biol* **39**, 201-39.
- SCHEFFER, M., CARPENTER, S., FOLEY, J. A., FOLKE, C. & WALKER, B. (2001). Catastrophic shifts in ecosystems. *Nature* **413**, 591-6.
- SCHULZ, J., FRIESE, A., KLEES, S., TENHAGEN, B. A., FETSCH, A., RÖSLER, U. & HARTUNG, J. (2012). Longitudinal Study of the Contamination of Air and of Soil Surfaces in the Vicinity of Pig Barns by Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Applied and Environmental Microbiology* **78**, 5666-5671.
- SEKIROV, I., RUSSELL, S. L., ANTUNES, L. C. & FINLAY, B. B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* **90**, 859-904.
- SINGER, M., DEUTSCHMAN, C. S., SEYMOUR, C. & ET AL. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* **315**, 801-810.
- SMITH, R. S. (1991). The macrophage theory of depression. *Medical Hypotheses* **35**, 298-306.

- SOHAL, R. S. & ORR, W. C. (1992). Relationship between antioxidants, prooxidants, and the aging process. *Ann N Y Acad Sci* **663**, 74-84.
- SOKURENKO, E. V., GOMULKIEWICZ, R. & DYKHUIZEN, D. E. (2006). Source–sink dynamics of virulence evolution. *Nature Reviews Microbiology* **4**, 548.
- SONG, S. J., LAUBER, C., COSTELLO, E. K., LOZUPONE, C. A., HUMPHREY, G., BERG-LYONS, D., CAPORASO, J. G., KNIGHTS, D., CLEMENTE, J. C., NAKIELNY, S., GORDON, J. I., FIERER, N. & KNIGHT, R. (2013). Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. *Elife* **2**, e00458.
- STEARNS, S. C. & KOELLA, J. C. (2008). Evolution in health and disease. Oxford University Press, New York.
- STEPHENS, D. S., MCGEE, Z. A. & COOPER, M. D. (1987). Cytopathic effects of the pathogenic *Neisseria*. Studies using human fallopian tube organ cultures and human nasopharyngeal organ cultures. *Antonie Van Leeuwenhoek* **53**, 575-84.
- STOKES, J. H. (1917). *The Third Great Plague: A Discussion of Syphilis for Everyday People*. W.B. Saunders Company.
- STOWE, R. P., KOZLOVA, E. V., YETMAN, D. L., WALLING, D. M., GOODWIN, J. S. & GLASER, R. (2007). Chronic herpesvirus reactivation occurs in aging. *Exp Gerontol* **42**, 563-70.
- SWANSON, D. R. (1990). Medical literature as a potential source of new knowledge. *Bulletin of the Medical Library Association* **78**, 29-37.
- TAYLOR, B. D., DARVILLE, T. & HAGGERTY, C. L. (2013). Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? *Sex Transm Dis* **40**, 117-22.
- TAYLOR-ROBINSON, D. & BOUSTOULLER, Y. L. (2011). Damage to oviduct organ cultures by *Gardnerella vaginalis*. *International journal of experimental pathology* **92**, 260-5.
- THOMAS, F., BROWN, S. P., SUKHDEO, M. & RENAUD, F. (2002). Understanding parasite strategies: a state-dependent approach? *Trends Parasitol* **18**, 387-90.

- THOMAS, J. C. & TUCKER, M. J. (1996). The development and use of the concept of a sexually transmitted disease core. *J Infect Dis* **174 Suppl 2**, S134-43.
- TOWER, J. (2009). Hsps and aging. *Trends Endocrinol Metab* **20**, 216-22.
- TRIVERS, R. L. (1972). Parental investment and sexual selection. In *Sexual Selection and the Descent of Man* (ed. B. Campbell). Aldine Publishing Company, Chicago.
- TRIVERS, R. L. (1974). Parent-Offspring Conflict. *American Zoologist* **14**, 249-264.
- VAN ERT, M. N., EASTERDAY, W. R., HUYNH, L. Y., OKINAKA, R. T., HUGH-JONES, M. E., RAVEL, J., ZANECKI, S. R., PEARSON, T., SIMONSON, T. S., U'REN, J. M., KACHUR, S. M., LEADEM-DOUGHERTY, R. R., RHOTON, S. D., ZINSER, G., FARLOW, J., COKER, P. R., SMITH, K. L., WANG, B., KENEFIC, L. J., FRASER-LIGGETT, C. M., WAGNER, D. M. & KEIM, P. (2007). Global Genetic Population Structure of *Bacillus anthracis*. *PLOS ONE* **2**, e461.
- VAN NESS, G. B. (1971). Ecology of anthrax. *Science* **172**, 1303-7.
- VAN OOSTRUM, N., DE SUTTER, P., MEYS, J. & VERSTRAELEN, H. (2013). Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* **28**, 1809-15.
- VINCENT, J.-L., OPAL, S. M., MARSHALL, J. C. & TRACEY, K. J. (2013). Sepsis definitions: time for change. *Lancet (London, England)* **381**, 774-775.
- VOGT, S. L., PEÑA-DÍAZ, J. & FINLAY, B. B. (2015). Chemical communication in the gut: Effects of microbiota-generated metabolites on gastrointestinal bacterial pathogens. *Anaerobe* **34**, 106-115.
- VON SYDOW, K. (1999). Sexuality during pregnancy and after childbirth: a metacontent analysis of 59 studies. *J Psychosom Res* **47**, 27-49.
- WAITE, L. J., HAGGSTROM, G. W. & KANOUSE, D. E. (1985). The consequences of parenthood for the marital stability of young adults. *Am Sociol Rev* **50**, 850-857.
- WALTHER, B. A. & EWALD, P. W. (2004). Pathogen survival in the external environment and the evolution of virulence. *Biological Reviews* **79**, 849-869.

- WEIS, A. E., WALTON, R. & CREGO, C. L. (1988). Reactive Plant Tissue Sites and the Population Biology of Gall Makers. *Annual Review of Entomology* **33**, 467-486.
- WESTROM, L., JOESOEF, R., REYNOLDS, G., HAGDU, A. & THOMPSON, S. E. (1992). Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis* **19**, 185-92.
- WHO. (2008). Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections - 2008. World Health Organization, Geneva.
- WIESENFELD, H. C., HILLIER, S. L., KROHN, M. A., AMORTEGUI, A. J., HEINE, R. P., LANDERS, D. V. & SWEET, R. L. (2002). Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* **100**, 456-63.
- WIESENFELD, H. C., HILLIER, S. L., MEYN, L. A., AMORTEGUI, A. J. & SWEET, R. L. (2012). Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstetrics and gynecology* **120**, 37-43.
- WILLIAMS, M. D., BRAUN, L. A., COOPER, L. M., JOHNSTON, J., WEISS, R. V., QUALY, R. L. & LINDE-ZWIRBLE, W. (2004). Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Critical Care* **8**, R291.
- WISPLINGHOFF, H., BISCHOFF, T., TALLENT, S. M., SEIFERT, H., WENZEL, R. P. & EDMOND, M. B. (2004). Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *Clinical Infectious Diseases* **39**, 309-317.
- WITKIN, S. S., ASKIENAZY-ELBHAR, M., HENRY-SUCHET, J., BELAISCH-ALLART, J., TORT-GRUMBACH, J. & SARJDINE, K. (1998). Circulating antibodies to a conserved epitope of the Chlamydia trachomatis 60 kDa heat shock protein (hsp60) in infertile couples and its relationship to antibodies to C.trachomatis surface antigens and the Escherichia coli and human HSP60. *Hum Reprod* **13**, 1175-9.

- WITKIN, S. S., KLIGMAN, I. & BONGIOVANNI, A. M. (1995). Relationship between an asymptomatic male genital tract exposure to *Chlamydia trachomatis* and an autoimmune response to spermatozoa. *Hum Reprod* **10**, 2952-5.
- XIONG, X., DEMIANCZUK, N. N., BUEKENS, P. & SAUNDERS, L. D. (2000). Association of preeclampsia with high birth weight for age. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **183**, 148-155.
- ZABORIN, A., DEFAZIO, J. R., KADE, M., KAISER, B. L., BELOGORTSEVA, N., CAMP, D. G., 2ND, SMITH, R. D., ADKINS, J. N., KIM, S. M., ALVERDY, A., GOLDFELD, D., FIRESTONE, M. A., COLLIER, J. H., JABRI, B., TIRRELL, M., ZABORINA, O. & ALVERDY, J. C. (2014). Phosphate-containing polyethylene glycol polymers prevent lethal sepsis by multidrug-resistant pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* **58**, 966-77.
- ZABORINA, O., LEPINE, F., XIAO, G., VALUCKAITE, V., CHEN, Y., LI, T., CIANCIO, M., ZABORIN, A., PETROF, E. O., TURNER, J. R., RAHME, L. G., CHANG, E. & ALVERDY, J. C. (2007). Dynorphin activates quorum sensing quinolone signaling in *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS Pathog* **3**, e35.

ADATLAP

a doktori értekezés nyilvánosságra hozatalához*

I. A doktori értekezés adatai

A szerző

neve: APAKI PÉTER.....MTMT-

azonosító: 10036959

A doktori értekezés címe és alcíme:

KONCEPTUÁLIS BIOLÓGIAI KUTATÁSOK A PAKKINI
MEDICINA TÁRGYILÓKÉBOL 10.15776/ELTE, 2018. 10. 7

DOI-azonosító46:

A doktori iskola neve: ELTE BIOLÓGIAI DOKTORI ISKOLA

A doktori iskolán belüli doktori program neve: ELMÉLETI ÉVOLUTIONÁRIS BIOLÓGIA

A témavezető neve és tudományos fokozata: MÜLLER VIKTOR PhD

A témavezető munkahelye: ELTE ITL NÖVENYKÖRNYEZETI, ÖKOLÓGIAI
ÉS ELMÉLETI BIOLÓGIAI TITKÁRSÁG

II. Nyilatkozatok

1. A doktori értekezés szerzőjeként

a) hozzájárulok, hogy a doktori fokozat megszerzését követően a doktori értekezésem és a tézisek nyilvánosságra kerüljenek az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban. Felhatalmazom a Természettudományi kar Dékáni Hivatali Doktori, Habilitációs és Nemzetközi Ügyek Csoportjának ügyintézőjét, hogy az értekezést és a téziseket feltöltse az ELTE Digitális Intézményi Tudástárba, és ennek során kitöltse a feltöltéshez szükséges nyilatkozatokat.

b) kérem, hogy a mellékelt kérelemben részletezett szabadalmi, illetőleg oltalmi bejelentés közzétételéig a doktori értekezést ne bocsássák nyilvánosságra az Egyetemi Könyvtárban és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban;

c) kérem, hogy a nemzetbiztonsági okból minősített adatot tartalmazó doktori értekezést a minősítés (datum)-ig tartó időtartama alatt ne bocsássák nyilvánosságra az Egyetemi Könyvtárban és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban;

d) kérem, hogy a mű kiadására vonatkozó mellékelt kiadó szerződésre tekintettel a doktori értekezést a könyv megjelenéséig ne bocsássák nyilvánosságra az Egyetemi Könyvtárban, és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban csak a könyv bibliográfiai adatait tegyék közzé. Ha a könyv a fokozatszerzést követően egy évig nem jelenik meg, hozzájárulok, hogy a doktori értekezésem és a tézisek nyilvánosságra kerüljenek az Egyetemi Könyvtárban és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban.

2. A doktori értekezés szerzőjeként kijelentem, hogy

a) az ELTE Digitális Intézményi Tudástárba feltöltendő doktori értekezés és a tézisek saját eredeti, önálló szellemi munkám és legjobb tudomásom szerint nem sértem vele senki szerzői jogait;

b) a doktori értekezés és a tézisek nyomtatott változatai és az elektronikus adathordozón benyújtott tartalmak (szöveg és ábrák) mindenben megegyeznek.

3. A doktori értekezés szerzőjeként hozzájárulok a doktori értekezés és a tézisek szövegének plágiumkereső adatbázisba helyezéséhez és plágiumellenőrző vizsgálatok lefuttatásához.

Kelt: 2018.05.15.

Apai P.
a doktori értekezés szerzőjének aláírása